

m), 3.00-3.40 (2H, m), 3.94 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.18-7.59 (6H, m), 9.99 (1H, s)。

### 合成例 5 3 7

5-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボン酸 1,1-ジメチルエチルエステル 1,1-ジオキシド

[[[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]スルホニル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル (312 mg, 0.589 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (45 mg, 1.24 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。氷冷下、1,2-ジブロモエタン (0.051 mL, 0.589 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 2:1) に供し、ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (133 mg、収率 41%) を得た。

融点 157-159 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.56 (9H, s), 2.26 (2H, br s), 2.69 (2H, s), 3.78-3.85 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.92-3.99 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.32-7.36 (2H, m), 7.44-7.46 (2H, m)。

### 合成例 5 3 8

2-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1,2,5-チアジアゾリジン 1,1-ジオキシド  
5-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1,2,5-チアジアゾリジン-2-カルボン酸 1,1-ジメチルエチルエステル 1,1-ジオキシド (1.30 g, 2.34 mmol) に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化

ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣の結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 (922 mg、収率 87%) を得た。融点 145-147 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32 (12H, s), 2.22 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.18 (2H, br s),  
5 3.64-3.80 (2H, br), 3.93 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.04-7.07 (2H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

#### 合成例 5 3 9

[5-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1,2,5-チアジアゾリジン-2-アセトアミド 1,1-ジオキシド  
10 オキシド  
2-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1,2,5-チアジアゾリジン 1,1-ジオキシド (313 mg, 0.687 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にカリウム tert-ブトキシド (77 mg, 0.687 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。2-ブロモアセトアミド (95 mg, 0.687 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、さらに 2-ブロモアセトアミド (95 mg, 0.687 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル、酢酸エチル/トリエチルアミン 50:1  
15 の後酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン 50:1:1) に供し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (206 mg、収率 59%) を得た。融点 206-208 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.26 (2H, br s), 2.69 (2H, s), 3.65 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.85 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.92 (3H, s), 5.63 (1H, br s), 6.61 (1H, s), 6.62 (1H, br s), 7.26-7.30 (2H, m), 7.38-7.45 (2H, m)。  
25

#### 合成例 5 4 0

5-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソ

キノリン-1-イル)フェニル]-1,2,5-チアジアゾリン-2-酢酸 エチルエステル 1,1-ジオキシド

- 2-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]-1,2,5-チアジアゾリン 1,1-ジオキシド (1.88 g, 4.13 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液にカリウム tert-ブトキシド (695 mg, 6.19 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。プロモ酢酸エチル (0.46 mL, 4.13 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:1) に供し、ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (583 mg、収率 26%) を得た。

融点 153-155 °C。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (6H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.32 (6H, s), 2.27 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.73 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.92 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.92 (5H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.60 (1H, s), 7.23-7.27 (2H, m), 7.41-7.43 (2H, m)。

#### 合成例 5 4 1

- 2-[(2-オキソ-3-ピロリジニル)アミノ]-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド 二塩酸塩

- 2-クロロ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド (320 mg, 0.750 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に D,L-3-アミノ-2-ピロリジノン (83 mg, 0.825 mmol)、炭酸カリウム (114 mg, 0.825 mmol) およびヨウ化カリウム (13 mg, 0.0750 mmol) を加え、60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に塩化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール

10:1 の後酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン 50:5:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (245 mg、収率 58%) を得た。

5 融点 181-184 °C。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.24 (6H, s), 1.44 (6H, s), 2.10-2.42 (4H, m), 3.16-3.30 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.01-4.33 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.86 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.40 (1H, s), 9.40-10.00 (2H, m), 11.32 (1H, s)。

#### 10 合成例 5 4 2

2-[アセチル(2-オキソ-3-ピロリジニル)アミノ]-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド塩酸塩

2-クロロ-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド (338 mg, 0.792 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に D,L-3-アミノ-2-ピロリジノン (87 mg, 0.871 mmol)、炭酸カリウム (120 mg, 0.871 mmol) およびヨウ化カリウム (13 mg, 0.0792 mmol) を加え、60 °C で 2.5 時間攪拌した。氷冷下、アセチルクロリド (0.12 mL, 0.174 mmol) およびトリエチルアミン (0.36 mL, 2.61 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 50:1 の後 10:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (167 mg、収率 37%) を得た。

融点 197-200 °C。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.22 (6H, s), 1.42 (6H, s), 1.96 (3H, s), 2.05-2.33 (4H, m), 3.10-3.58 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.15-4.81 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.29



(0.5H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.35 (0.5H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.55-7.67 (1H, m), 7.70-8.05 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.12 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 10.49 (0.5H, s), 11.23 (0.5H, s)。

#### 合成例 5 4 3

- 5 2-[メチル(2-オキソ-3-ピロリジニル)アミノ]-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド
- 2-[2-オキソ-3-ピロリジニル)アミノ]-N-[3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド
- 10 二塩酸塩 (173 mg, 0.307 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に氷冷下、炭酸カリウム (89 mg, 0.645 mmol) およびヨードメタン (0.021 mL, 0.338 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン 30:1:1) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (4 mg、収率 3%) を得た。

融点 112-114 °C。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.23 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.32 (6H, s), 2.05-2.45 (2H, m), 2.30 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.68 (2H, s), 3.29 (2H, s), 3.32-3.42 (2H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.92 (3H, s), 5.64 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.07 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.34 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.54 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 9.67 (1H, s)。

#### 合成例 5 4 4

- 25 3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 エチルエステル
- 3-シアノ安息香酸エチル (27.6 g, 157 mmol) の酢酸 (90 mL)-トルエン (150 mL) 溶液に氷冷下、濃硫酸 (17.6 mL, 330 mmol) を滴下し、室温で 1-(7-エトキシ-2,3-

ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (50.0 g, 189 mmol) を加え、65 °C で 1 時間攪拌した。エタノール (105 mL) を滴下し、75 °C で 40 分間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、有機層を分離し、2 M 塩酸で抽出した。合わせた水層を濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した (I)。合  
 5 わせた有機層を 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (II)、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をヘキサンから結晶化させて表題化合物 (11.8 g、収率 18%) を得た。

融点 97-100 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.47  
 10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.15 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.62 (1H, s), 7.47 (1H, ddd, J = 7.5, 7.4, 1.2 Hz), 7.61 (1H, ddd, J = 7.4, 1.8, 1.2 Hz), 8.06-8.10 (2H, m)。

合成例 5 4 5

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸  
 15

合成例 5 4 4 における水層を合わせ ((I) および (II))、5 M 塩酸で中和し、酢酸エチルーテトラヒドロフランで 3 回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (2.77 g、収率 5%) を得た。

融点 137-139 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (12H, s), 1.49 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.17 (2H, s), 2.66-3.10  
 20 (2H, br), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.65 (1H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 7.94-7.97 (1H, m), 8.27 (1H, s)。

合成例 5 4 6

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩  
 25

3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (9.36 g, 25.7 mmol) を酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-酢酸エチルから結晶

化させて表題化合物 (4.47 g、収率 40%) を得た。

融点 240 °C (分解)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.26 (6H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (6H, s), 2.10-2.55 (2H, m), 3.00-3.30 (2H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.99-7.07 (3H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.2, 7.6 Hz)。

#### 合成例 5 4 7

[[4-[[[3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]アミノ]カルボニル]フェニル]メチル]ホスホン酸 ジエチルエステル塩酸塩

- 10 3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン二塩酸塩 (850 mg, 1.94 mmol) および 4-[(ジエトキシホスフィニル)メチル]安息香酸 (529 mg, 1.94 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (327 mg, 2.13 mmol)、トリエチルアミン (0.95 mL, 6.79 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (483 mg, 2.52 mmol) を加え、室温で 7 時間攪拌した。4-[(ジエトキシホスフィニル)メチル]安息香酸 (211 mg, 0.776 mmol) を加え、同条件下、12 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、エタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (682 mg、収率 54%) を得た。

融点 190-191 °C。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O (1 滴)) δ 1.18 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.25 (6H, s), 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (6H, s), 2.20-2.32 (1H, m), 2.40-2.53 (1H, m), 3.00-3.30 (2H, m), 3.35 (2H, d, J = 21.9 Hz), 3.91-4.03 (4H, m), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.09 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz),

7.64 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.09 (1H, s), 10.59 (1H, s)。

合成例 5 4 8

6-(エチルスルフィニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニ  
5 ルフロ[2,3-h]イソキノリン

6-(エチルチオ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノ  
リン塩酸塩 (326 mg, 0.811 mmol) のメタノール (3.5 mL) 溶液にメタ過ヨウ素  
酸ナトリウム (434 mg, 2.03 mmol) の水 (2.5 mL) 溶液を加え、室温で 2 時間攪  
拌した。反応混合物に水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで 2 回抽  
10 出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリ  
ウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサン  
から結晶化させて表題化合物 (168 mg, 収率 54%) を得た。

融点 146-147 °C。

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.30 (15H, m), 2.19 (2H, s), 2.77 (2H, s), 2.82-3.18 (2H, m), 7.41-7.42 (6H, m)。

合成例 5 4 9

3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(プロピルチオ)フロ[2,3-h]  
イソキノリン-1-イル]安息香酸 エチルエステル

20 1.57 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (42.3 mL, 66.4 mmol) に N,N,N',N'-テ  
トラメチルエチレンジアミン (10.0 mL, 66.4 mmol) のテトラヒドロフラン (15  
mL) 溶液、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベン  
ゾフラン (4.68 g, 16.6 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液および二硫化  
n-プロピル (20 g, 133 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を -78 °C で順  
25 に滴下し、室温まで自然昇温させながら 15 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化  
アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩  
化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンの後ヘキサン/酢酸エチル

50:1) に供し、2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)-7-(プロピルチオ)ベンゾフランおよび2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフランの約 15:2 混合物 (4.11 g) を得た。

- 得られた混合物 (1.01 g) および 3-シアノ安息香酸 エチル (601 mg, 3.43 mmol)
- 5 の酢酸 (2 mL) - トルエン (4.5 mL) 懸濁液に氷冷下、濃硫酸 (0.38 mL, 7.20 mmol) を滴下し、60 °C で 1 時間攪拌した。エタノール (2.1 mL, 34.9 mmol) を滴下し、同温下、30 分間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラム
- 10 ムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 50:1 の後 10:1) に供した後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (136 mg、収率 9%) を得た。母液をヘキサンから結晶化させて表題化合物の 2 番晶 (78 mg、収率 5%) を得た。

融点 83-84 °C。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.64-1.76 (2H, m), 2.16 (2H, s), 2.68 (2H, s), 2.95 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.92 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 7.8, 7.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.07-8.10 (2H, m)。

合成例 550

- 20 3-[6-(エチルチオ)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 イソプロピルエステル
- 7-(エチルチオ)-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (811 mg, 3.21 mmol) および 3-シアノ安息香酸イソプロピル (552 mg, 2.92 mmol) の酢酸 (3mL) - トルエン (6 mL) 懸濁液に氷冷下、濃硫酸 (0.33 mL, 6.13
- 25 mmol) を滴下し、70 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供し、ペン

タンから結晶化させて表題化合物 (86 mg、収率 7%) を得た。

融点 108-110 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (6H, s), 1.92 (6H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.36 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.17 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.00 (2H, q, J = 7.5 Hz),  
5 5.20-5.33 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.04 (1H, t, J = 1.5 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz)。

合成例 5 5 1

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 メチルエステル塩酸塩

- 10 3-[3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 メチルエステル (4.99 g, 12.7 mmol) の酢酸 (6.5 mL) 溶液にパラホルムアルデヒド (94%) (841 mg, 26.3 mmol)、臭化ナトリウム (2.98 g, 29.0 mmol) および濃硫酸 (2.11 mL, 39.6 mmol) を加え、100 °C で 11 時間攪拌した。メタノールを 75 °C で滴下し、同温下で 3 時間攪拌した。反応混合物に水  
15 を注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、  
20 3-[5-(プロモメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 メチルエステル (1.30 g、収率 21%) を非晶質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.12 (2H, s), 2.72 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz)。

- 25 得られたプロモ誘導体 (1.30 g, 2.67 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液にシアン化カリウム (174 mg, 2.67 mmol) の水 (2.5 mL) 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、

減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物（926 mg、収率 74%）を得た。

5 融点 186-188 °C。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.15 (2H, s), 3.19 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.07 (3H, s), 7.78 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.21 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

合成例 5 5 2

10 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸塩酸塩

合成例 8 0 と同様の方法により 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 メチルエステル塩酸塩から表題化合物を得た。定量的。

15 融点 182-184 °C（アセトン-酢酸エチル）。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.16 (2H, s), 3.19 (2H, s), 4.02 (2H, s), 4.07 (3H, s), 7.75 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

合成例 5 5 3

20 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]-N-メチルベンズアミド塩酸塩

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸塩酸塩（331 mg, 0.728 mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）溶液に N,N'-カルボニルジイミダゾール（118 mg,

25 0.728 mmol）を加え、室温で 40 分間攪拌した。トリエチルアミン（0.11 mL, 0.801 mmol）および塩酸メチルアミン（54 mg, 0.801 mmol）を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナト

リウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:1）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物（139 mg、収率 41%）を得た。

5 融点 160-162 °C。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.26 (6H, s), 1.45 (6H, s), 2.18 (2H, s), 2.81 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.18 (2H, s), 4.02 (2H, s), 4.07 (3H, s), 7.67-7.74 (2H, m), 8.12-8.19 (2H, m), 8.77 (1H, br s)。

合成例 5 5 4

10 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]-N-(ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-アゼピン-3-イル)ベンズアミド

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸塩酸塩（338 mg, 0.743 mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）溶液にトリエチルアミン（0.10 mL, 0.743 mmol）および N,N'-カルボニルジイミダゾール（120 mg, 0.743 mmol）を加え、室温で 40 分間攪拌した。3-アミノヘキサヒドロ-2H-アゼピン-2-オン（101 mg, 0.784 mmol）を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:2）に供し、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物（206 mg、収率 52%）を得た。

20 融点 130-132 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (12H, s), 1.48-1.70 (2H, m), 1.80-2.30 (4H, m), 2.13 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.25-3.40 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.04 (3H, s), 4.69-4.77 (1H, m), 6.15 (1H, br s), 7.47-7.49 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.88-7.95 (2H, m)。

合成例 5 5 5



N-[3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンゾイル]-2-メチルアラニン エチルエステル

- 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸塩酸塩 (2.24 g, 4.92 mmol) および 2-アミノイソ酪酸エチル塩酸塩 (907 mg, 5.41 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (829 mg, 5.41 mmol)、トリエチルアミン (2.40 mL, 17.2 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.23 g, 6.40 mmol) を加え、室温で 1.5
- 10 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 2:1) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (1.50 g、収率 57%) を得た。

- 15 融点 126-128 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.29 (12H, s), 1.68 (6H, s), 2.13 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.04 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.89 (1H, s), 7.46-7.48 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m)。

#### 合成例 5.5.6

- 20 N-[3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンゾイル]-2-メチルアラニン塩酸塩
- N-[3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンゾイル]-2-メチルアラニン エチルエステル (1.05 g, 1.98 mmol) のエタノール (8 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水
- 25 溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 5 M 塩酸を加えて酸性にし、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノールに溶解し、不溶物をろ取した。ろ液を減圧濃縮し、同様の操作を3回繰り返した。残渣をアセトン-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (1.04 g、収率 97%) を得た。

融点 191-194 °C。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.27 (6H, br s), 1.42 (6H, br s), 1.48 (6H, s), 2.24 (2H, s), 3.05-3.30 (2H, m), 3.95-4.13 (5H, m), 7.65-7.80 (2H, m), 8.18-8.30 (2H, m), 8.80 (1H, s)。

5 合成例 5 5 7

N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド塩酸塩

- 3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸塩酸塩 (1.02 g, 2.24 mmol) およびグリシンアミド塩酸塩 (248 mg, 2.24 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (377 mg, 2.46 mmol)、トリエチルアミン (1.09 mL, 7.84 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (559 mg, 2.91 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 100:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、ジエチルエーテルから粉末化させて表題化合物 (425 mg、収率 37%) を得た。

非晶質。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.27 (6H, s), 1.46 (6H, s), 2.22 (2H, s), 3.20 (2H, s), 3.85 (2H, d, J = 3.8 Hz), 4.03 (2H, s), 4.08 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.74-7.80 (2H, m), 8.18-8.25 (2H, m), 8.99 (1H, s)。

25 合成例 5 5 8

N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンズアミド

N-[3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンゾイル]-2-メチルアラニン塩酸塩 (521 mg, 0.965 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩 (176 mg, 1.16 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (240 mg, 1.25 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。トリエチルアミン (0.40 mL, 2.90 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2 の後酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (323 mg, 収率 67%) を得た。

融点 217-219 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (12H, s), 1.71 (6H, s), 2.14 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.04 (3H, s), 5.44 (1H, br s), 6.42 (1H, br s), 7.26-7.27 (1H, m), 7.47-7.48 (2H, m), 7.84-7.89 (2H, m)。

#### 合成例 559

3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]-N-[1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(2-オキソ-3-ピロリジニル)アミノ]エチル]ベンズアミド

20 N-[3-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]ベンゾイル]-2-メチルアラニン塩酸塩 (444 mg, 0.822 mmol) および D,L-3-アミノ-2-ピロリジノン (82 mg, 0.822 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール一水和物 (138 mg, 0.904 mmol)、トリエチルアミン (0.29 mL, 2.06 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (205 mg, 1.07 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフ

イー（酢酸エチル/メタノール 100:1 の後 10:1）に供し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物（157 mg、収率 33%）を得た。

融点 137-139 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (12H, s), 1.70 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.94-2.08 (1H, m),  
5 2.14 (2H, s), 2.69 (2H, s), 2.70-2.85 (1H, m), 3.16-3.45 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.04 (3H, s), 4.26-4.34 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.13 (1H, s), 7.44-7.49 (2H, m), 7.87 (2H, s)。

合成例 560

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ  
10 [2,3-h]イソキノリンカルボキサリデヒド塩酸塩

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-5-フロ[2,3-h]イソキノリンメタノール（1.03 g, 2.82 mmol）のクロロホルム（15 mL）溶液に二酸化マンガン（4.90 g, 56.4 mmol）を加え、室温で 2 時間、50 °C で 15 時間攪拌した。

無機塩をろ取り、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 5:1）に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物（344 mg、収率 31%）を得た。

融点 136-139 °C。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.29 (6H, s), 1.43 (6H, s), 2.24 (2H, s), 3.40 (2H, s), 4.14  
20 (3H, s), 7.60-7.82 (5H, m), 10.42 (1H, s)。

合成例 561

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ  
[2,3-h]イソキノリンカルボニトリル

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニル-5-フロ  
25 [2,3-h]イソキノリンカルボキサリデヒド塩酸塩（116 mg, 0.290 mmol）のギ酸（1 mL）溶液に塩酸ヒドロキシルアミン（30 mg, 0.435 mmol）を加え、100 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナト

リウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 5:1）に供し、得られた結晶をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄し、表題化合物（55 mg、収率 53%）を得た。

融点 166-168 °C。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.87 (2H, s), 4.13 (3H, s), 7.35-7.43 (5H, m)。

#### 合成例 5 6 2

3-[5-(シアノメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 エチルエステル塩酸塩

- 10 3-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 (5.03 g, 12.8 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液にパラホルムアルデヒド (94%) (613 mg, 19.2 mmol)、臭化ナトリウム (2.17 g, 21.1 mmol) および濃硫酸 (1.71 mL, 32.0 mmol) を加え、105 °C で 14 時間攪拌した。さらに、
- 15 パラホルムアルデヒド (94%) (409 mg, 12.8 mmol)、臭化ナトリウム (1.45 g, 14.1 mmol) および濃硫酸 (0.68 mL, 12.8 mmol) を加え、115 °C で 10 時間攪拌した。反応混合物を 5 M 水酸化ナトリウム水溶液で pH 8 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノール (12 mL) に溶解し、氷冷下、塩化チオニル (0.65 mL, 8.94 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 5:1）に供し、3-[5-(プロモメチル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]安息香酸 エチルエステル (170 mg、収率
- 25 3%) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.37-1.42 (6H, m), 2.12 (2H, s), 2.77 (2H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.76 (2H, s), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.05-8.07 (1H,

m), 8.09 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz)。

得られたブロモ誘導体 (170 mg, 0.330 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.7 mL) 溶液にシアン化ナトリウム (18 mg, 0.362 mmol) の水 (0.5 mL) 溶液を加え、室温で 1 時間、60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (111 mg、収率 68%) を得た。

10 融点 126-128 °C。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (6H, s), 1.30-1.37 (6H, m), 1.44 (6H, s), 2.16 (2H, s), 3.16 (2H, s), 4.01 (2H, s), 4.33-4.47 (4H, m), 7.73-7.90 (2H, m), 8.18-8.29 (2H, m)。

#### 合成例 563

15 (S)-N-(2-オキソ-3-アゼチジニル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド  
3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (0.25 g, 0.6 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶かし、N-エチルジイソプロピルアミン (0.104 mL, 0.6 mmol) を加えて 5 分間かき混ぜ、さらに N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.107 g, 0.66 mmol) を加えて室温で 30 分間かき混ぜた。反応液に (S)-3-アミノ-2-アゼチジノン (0.057 g, 0.66 mmol) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液に氷水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン (95:5:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮して表題化合物 (0.171 g、収率 63%) を得た。ジエチルエーテルから再結晶した。

25 融点 154-157 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.16 (2H, s), 2.61 (2H, s), 3.22 (1H, br), 3.60 (1H, t, J=5 Hz), 3.93 (3H, s), 5.10 (1H, br), 6.32 (1H, br), 6.61 (1H, s), 7.4-8.0 (4H, m), 8.03 (1H, br)。

#### 合成例 5 6 4

- 5 N-(2-オキソ-3-ピロリジニル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド
- 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸塩酸塩 (0.25 g, 0.6 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶かし、N-エチルジイソプロピルアミン (0.104 mL, 0.6 mmol) を加えて、続いて N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.107 g, 0.66 mmol) を加えて室温で 1 時間かき混ぜた。反応液に 3-アミノ-2-ピロリジノン (0.067 g, 0.66 mmol) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液に氷水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノール (10:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮して表記化合物 (0.184 g、収率 66%) を得た。ジエチルエーテルから再結晶した。
- 15

融点 191-193 °C。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.7-2.3 (2H, m), 2.15 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.2-3.5 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.62 (1H, br), 6.62 (1H, s), 7.00 (1H, br), 7.4-8.0 (4H, m), 7.70 (1H, br)。
- 20

#### 合成例 5 6 5

- 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン
- N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロピル]ベンズアミド (0.269 g, 0.76 mmol) をオキシ塩化リン (3.5 g, 22.8 mmol) に懸濁して、100-105 °C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を氷冷、攪拌下の炭酸ナトリウム水溶液中に注ぎ、pH 7 として酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃
- 25

縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン (67:33:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮して表記化合物 (0.175 g、収率 68%) を得た。ジエチルエーテル/ヘキサン (1:2) から再結晶した。

5 融点 137-139 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.26 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.42 (5H, s)。

合成例 5 6 6

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾニトリル

3-シアノ-N-[2-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロピル]ベンズアミド (0.955 g, 2.52 mmol) をオキシ塩化リン (11.6 g, 75.6 mmol) に懸濁して、100-105 °C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を氷冷、攪拌下の炭酸カリウム水溶液中に注ぎ、pH 7 として酢酸エチルで

2 回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (3:2) で溶出して目的画分を集めて濃縮して表記化合物 (0.65 g、収率 71%) を得た。ジエチルエーテルから再結晶した。

融点 178-180 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.23 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.96 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.4-7.9 (4H, m)。

合成例 5 6 7

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゾニトリル (0.446 g, 1.23 mmol) をメタノール (7 mL) に溶かし、氷冷下で 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.97 mL) と 30% 過酸化水素水溶液 (0.28 mL) を加えて室温で 20 時間攪拌した。減圧下メタノールを留去して、



残留物を水で薄めて酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物に酢酸エチルを加えて結晶化させて表記化合物 (0.275 g、収率 59%) を得た。

融点 191-193 °C。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.24 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.85 (1H, br), 6.35 (1H, br), 6.81 (1H, s), 7.4-7.9 (4H, m)。

合成例 5 6 8

3, 4, 8, 9-テトラヒドロ6-メトキシ-4, 4, 8, 8-テトラメチル-1-フロ[2, 3-h]イソキノリンカルボン酸 エチルエステル

- 10 [[2-(2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロピル]アミノ]オキシ酢酸エチル (0.510 g, 0.76 mmol) をオキシ塩化リン (6.72 g, 43.8 mmol) に溶かし、100-105 °C で 3 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を氷冷、攪拌下の 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) 中に注ぎ、さらに炭酸水素ナトリウムを加えて pH 5 として酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (2:1) で溶出して目的画分を集めて濃縮して表記化合物 (0.286 g、収率 68%) を得た。ジエチルエーテル/ヘキサン (1:1) から再結晶した。
- 15

融点 117-121 °C。

- 20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (6H, s), 1.26 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.49 (6H, s), 2.99 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.12 (2H, q,  $J=7$  Hz), 6.75 (1H, s)。

合成例 5 6 9

1-(3-ブロモフェニル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4, 4, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン

- 25 3-ブロモ-N-[2-(2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチルプロピル]ベンズアミド (1.28 g, 2.96 mmol) のトルエン (25 mL) 懸濁液にオキシ塩化リン (3.3 mL, 35 mmol) を加え、3.5 時間加熱還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、氷冷下 5 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分離

し、水層をトルエンで抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 4:1 の後 2:1）に供し、ヘキサンから再結晶して表題化合物（741 mg、収率 60%）を得た。

融点 127-129 °C。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (6H, s), 1.35 (6H, s), 2.31 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.28 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, dt, J = 7.7, 1.6 Hz), 7.55 (1H, dt, J = 7.7, 1.6 Hz), 7.61 (1H, t, H = 1.6 Hz)。

合成例 570

- 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン  
10 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (607 mg、1.46 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (353 mg、1.61 mmol)、炭酸ナトリウム (388 mg、3.66 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (34 mg、0.029 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (4.5 mL)、エタノール (2 mL) および水 (1.5 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 80 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥（酢酸エチルで溶出）、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 1:1）に供し、メタノール-ジエチルエーテルから再結晶して表  
15 題化合物 (400 mg、収率 64%) を得た。

融点 232-234 °C。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.34 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.73 (2H, br s), 3.96 (3H, s), 6.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.81 (1H, s), 7.32 (1H, dt, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.37-7.49 (3H, m), 7.56-7.63 (2H, m)。  
25

合成例 571

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

合成例 30 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミンから表題化合物を得た。収率 57%。

融点 223-227 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.15-2.21 (3H, m), 2.33 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.96 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.26-7.65 (9H, m)。

合成例 572

1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール

- 10 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (4.73 g, 11.4 mmol) に 48% 臭化水素酸 (50 mL) を加え、22 時間加熱還流した。反応混合物を氷冷し、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (3.96 g, 収率 87%) を得た。
- 15

融点 230-235 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.29 (2H, s), 3.59 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40 (1H, dt, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.55 (1H, dt, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.60 (1H, t, J = 1.6 Hz)。

- 20 合成例 573

[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルバミン酸 フェニルメチルエステル

- 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノール (2.40 g, 6.00 mmol)、[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルメチルエステル (2.54 g, 7.19 mmol)、炭酸ナトリウム (1.59 g, 15.0 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (139 mg, 0.120 mmol) の 1,2-ジメトキシ
- 25

エタン (20 mL)、エタノール (10 mL) および水 (10 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 85 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。

- 5 残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2 の後酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-クロロホルムから結晶化させて表題化合物 (2.63 g、収率 80%) を得た。

融点 161-165 °C。

- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (6H, s), 1.19 (6H, s), 2.25 (2H, s), 3.48 (2H, s), 5.17  
10 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.31-7.75 (13H, m), 9.74 (1H, s), 9.91 (1H, s)。

合成例 574

[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-[[[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルバミン酸 フェニルメチルエステル

- 15 合成例 95 と同様の方法により [3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルバミン酸 フェニルメチルエステルから表題化合物を得た。収率 92%。

非晶質。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (6H, s), 1.30 (6H, s), 2.37 (2H, s), 3.70 (2H, s), 5.22  
20 (2H, s), 6.80 (1H, br s), 7.08 (1H, s), 7.31-7.51 (9H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62-7.68 (2H, m)。

合成例 575

[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルバミン酸 フェニルメチルエステル

- 25 [3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-[[[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルバミン酸 フェニルメチルエステル (2.74 g、4.04 mmol)、トリエチルアミン (1.7 mL、12 mmol)、酢酸パラジウム(II) (23 mg、0.10 mmol) およびトリフェニ

ルホスフィン (53 mg, 0.20 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に  
 ギ酸 (0.30 mL, 8.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下 70 °C で 4 時間攪拌した。反応  
 混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し  
 た。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラ  
 5 ムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) に供し、酢酸エチル-ジエチ  
 ルエーテルから結晶化させて表題化合物 (1.72 g, 収率 80%) を得た。

融点 126-129 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (6H, s), 1.28 (6H, s), 2.32 (2H, s), 3.68 (2H, s), 5.22  
 (2H, s), 6.77 (1H, br s), 6.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
 10 7.31-7.50 (9H, m), 7.55-7.68 (4H, m)。

#### 合成例 576

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イ  
 ル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン二臭化水素塩  
 [3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-  
 15 イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]カルバミン酸 フェニルメチルエステル (1.90 g,  
 3.58 mmol) のクロロホルム (20 mL) 溶液に 25% 臭化水素酸/酢酸溶液 (7 mL) を  
 加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテ  
 ルを加え固体をろ取して表題化合物 (1.97 g, 99%) を得た。

融点 206-210 °C。

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.21 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.37 (6H, s), 2.25-2.50 (2H, m),  
 3.70-3.90 (2H, m), 7.15-7.32 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, d,  
 J = 8.4 Hz), 7.62-7.70 (1H, m), 7.72-7.85 (3H, m), 8.05-8.07 (1H, m), 8.08  
 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

#### 合成例 577

25 N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン  
 -1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド  
 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イ  
 ル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン二臭化水素塩 (279 mg, 0.500 mmol) のテトラヒ

ドロフラン (1 mL) 懸濁液に炭酸ナトリウム (185 mg、1.75 mmol) の水 (1 mL) 溶液を加えた。得られた混合物を氷冷し、アセチルクロリド (46  $\mu$ L、0.65 mmol) を滴下し、同温で 15 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (149 mg、68%) を得た。

融点 246-249  $^{\circ}$ C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.32 (2H, s), 3.68 (2H, s), 6.83 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.47 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.57 (4H, s), 7.61-7.68 (2H, m)。

#### 合成例 578

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]プロパンアミド

合成例 577 と同様の方法によりプロピオニルクロリドを用いて表題化合物を得た。収率 56%。

融点 215-218  $^{\circ}$ C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23-1.31 (3H, m), 1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.32 (2H, s), 2.41 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 3.68 (2H, s), 6.83 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.47 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.59 (4H, s), 7.62-7.68 (2H, m)。

#### 合成例 579

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]ホルムアミド

ギ酸 (0.5 mL) に氷冷下無水酢酸 (0.14 mL、1.5 mmol) を滴下し、同温で 1.5 時間攪拌した。得られた溶液を、3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン二臭化水素塩 (279 mg、0.500 mmol) およびギ酸ナトリウム (75 mg、1.1 mmol) のギ酸 (0.5 mL) 溶液に滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム (3.1 g、37 mmol)

の水-酢酸エチル懸濁液に反応混合物を滴下し有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (147 mg、収率 69%) を得た。

5 融点 197-199 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.32 (2H, s), 3.69 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.38-7.69 (8H, m), 8.38 (0.55H, d, J = 1.8 Hz), 8.73 (0.45H, d, J = 11.1 Hz)。

合成例 580

10 3'-(6-ヒドロキシ-4,4,8,8-テトラメチル-3,4,8,9-テトラヒドロフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステル

合成例 461 と同様の方法により 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-フロ[2,3-h]イソキノリノールおよび 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 エチルエステルから表題化

15 合物を得た。収率 52%。

融点 214-217 °C (酢酸エチル-ジエチルエーテル)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (6H, s), 1.28 (6H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.32 (2H, s), 3.60 (2H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.73 (1H, s), 7.38-7.54 (2H, m), 7.63-7.77 (2H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

20 合成例 581

[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステル

合成例 95 と同様の方法により 3'-(6-ヒドロキシ-4,4,8,8-テトラメチル-3,4,8,9-テトラヒドロフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステルから表題化合物を得た。収率 97%。

25 融点 147-149 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (6H, s), 1.31 (6H, s), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.38 (2H,

s), 3.72 (2H, br s), 4.41 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.42-7.48 (1H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.67-7.76 (4H, m), 8.12 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz)。

合成例 582

5 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステル

合成例 575 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチル-6-[[ (トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステルから表題化合物を得た。収率 75%。

10 融点 144-149 °C (ヘキサン)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.42 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.32 (2H, s), 3.69 (2H, s), 4.40 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.47 (1H, dt,  $J = 7.6, 1.7$  Hz), 7.52 (1H, td,  $J = 7.6, 0.6$  Hz), 7.67-7.76 (4H, m), 8.08-8.13 (2H, m)。

15 合成例 583

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 エチルエステル (1.30 g, 2.87 mmol) のエタノール (15 mL) 懸濁液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、70 °C で 45 分間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1 M 塩酸 (10 mL) を滴下し、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、少量のメタノールを加えた後硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (1.19 g, 収率 97%) を得た。

25 融点 286-291 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.19 (6H, s), 1.21 (6H, s), 2.28 (2H, s), 3.58 (2H, s), 6.86 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.44 (1H, dt,  $J = 7.6, 1.4$  Hz), 7.58 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.74 (1H, t,  $J = 1.4$  Hz), 7.87-7.88 (3H, m), 8.03



(2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 12.80-13.05 (1H, br)。

#### 合成例 584

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

- 5 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (213 mg, 0.501 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩 (92 mg, 0.60 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (125 mg, 0.652 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。得られた
- 10 混合物にトリエチルアミン (0.16 mL, 1.1 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合液で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄して表題化合物 (89.5 mg, 収率 42%) を得た。

- 15 融点 284-296 °C。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.19 (6H, s), 1.21 (6H, s), 2.29 (2H, s), 3.58 (2H, s), 6.86 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.36-7.45 (2H, m), 7.57 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.73 (1H, t,  $J = 1.5$  Hz), 7.79 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.81-7.87 (1H, m), 7.97 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.04 (1H, br s)。

- 20 合成例 585

N-メチル-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

合成例 459 と同様の方法により 3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸から表題

- 25 化合物を得た。収率 70%。

融点 242-244 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.32 (2H, s), 3.05 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz), 3.69 (2H, s), 6.15-6.25 (1H, m), 6.84 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.20 (1H, d,

J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, dt, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 7.66-7.74 (4H, m), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

#### 合成例 586

3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(プロピルチオ)フロ[2,3-h]

#### 5 イソキノリン-1-イル)安息香酸

合成例 549 において得られた 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)-7-(プロピルチオ)ベンゾフランおよび 2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフランの約 15:2 混合物 (3.10 g) および 3-

- 10 シアノ安息香酸イソプロピル (1.83 g, 9.65 mmol) の酢酸 (6mL)-トルエン (13 mL) 溶液に氷冷下、濃硫酸 (1.80 mL, 33.7 mmol) を滴下し、60 °C で 1.5 時間攪拌した。イソプロピルアルコール (11.7 mL) を滴下し、5 時間加熱還流した。反応混合物に氷水を注ぎ、炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、
- 15 炭酸カリウム (668 mg, 4.83 mmol) および 2-ヨードプロパン (0.48 mL, 4.83 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-
- 20 -3,3,8,8-テトラメチル-6-プロピルチオフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 1-メチルエチルエステル (1.00 g, 収率 22%) を油状物として得た。

得られたエステル誘導体 (1.00 g, 2.15 mmol) をメタノール (4 mL) に溶解し、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を 5 M 塩酸を用いて pH 4.5 とし、塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (153 mg, 収率 17%) を得た。

融点 206-208 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.11 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.25 (6H, s), 1.51 (3H, s), 1.74–1.86 (2H, m), 1.91 (3H, s), 2.05–2.17 (2H, m), 2.83–3.04 (1H, m), 3.04 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.30–3.50 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.60–7.72 (2H, m), 8.00 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz)。

#### 5 合成例 587

- N-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(プロピルチオ)フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンズアミド 3-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-プロピルチオフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 (703 mg, 1.66 mmol) および 2-アミノ-2-メチルプロパンアミド塩酸塩 (254 mg, 1.83 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (280 mg, 1.83 mmol)、トリエチルアミン (0.58 mL, 4.15 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (414 mg, 2.16 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:2 の後酢酸エチル) に供し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 (478 mg、収率 57%) を得た。

融点 195–197 °C。

- 20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.25 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.62–1.78 (2H, m), 1.71 (6H, s), 2.17 (2H, s), 2.68 (2H, s), 2.95 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 5.49 (1H, br s), 6.43 (1H, br s), 6.92 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.43–7.52 (2H, m), 7.85–7.89 (2H, m)。

#### 合成例 588

- 25 3,4,8,9-テトラヒドロ-5,6-ジメトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩
- 2,3-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (220 mg, 0.839 mmol) および ベンゾニトリル (0.086 mL, 0.839 mmol) の

酢酸 (0.4 mL) - トルエン (1 mL) 溶液に氷冷下、濃硫酸 (0.11 mL, 2.10 mmol) を滴下し、80 °C で 40 分間攪拌した。反応混合物に氷水を注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 5:1) に供し、表題化合物の遊離塩基を得た。

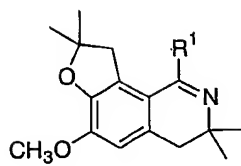
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.13 (2H, s), 2.69 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.38 (5H, s)。

これを酢酸エチルに溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (6 mg、収率 2%) を得た。

融点 155-157 °C。

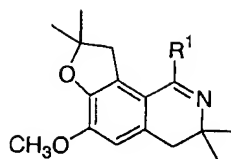
上記の合成例 1 ~ 5 8 8 で製造された化合物を以下の表 1 ~ 表 4 0 に示す。

〔表 1〕



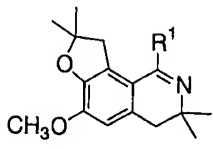
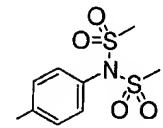
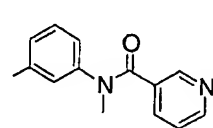
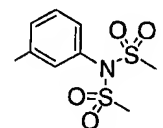
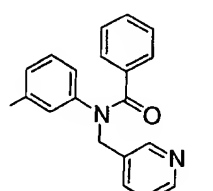
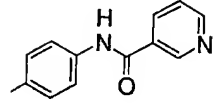
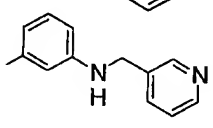
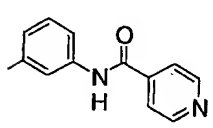
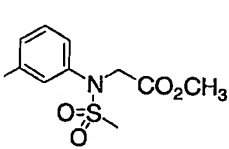
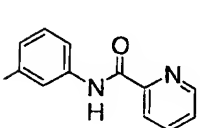
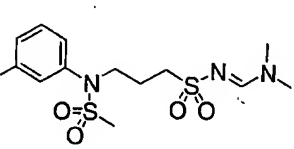
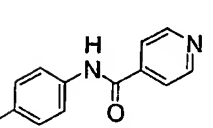
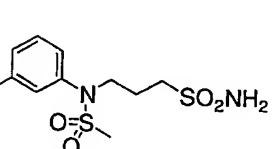
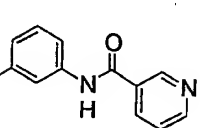
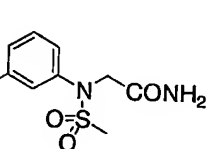
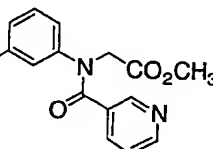
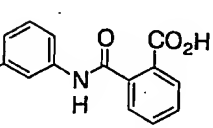
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
1		-	11		HCl
2		-	12		HCl
3		-	13		HCl
4		-	14	CH <sub>3</sub>	-
5		-	15		-
6		-	16		HCl
7		-	17		-
8		-	18		-
9		-	19		-
10		-	20		-

〔表 2〕

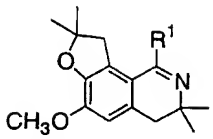
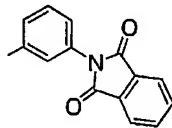
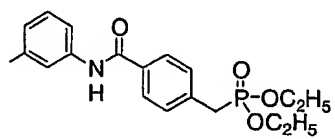
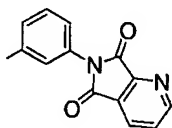
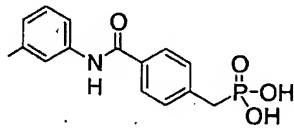
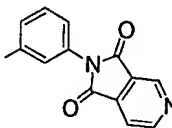
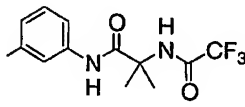
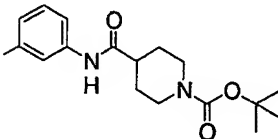
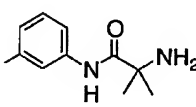
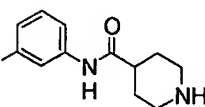
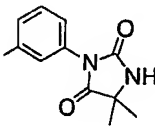
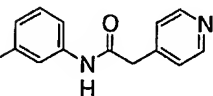
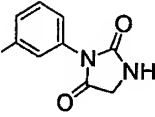
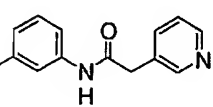
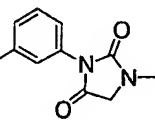
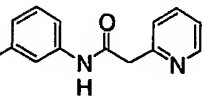
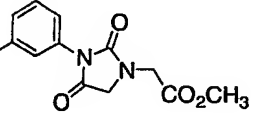


合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
21		-	34		-
24		-	35		-
25		-	36		-
27		-	37		-
28		-	38		-
29		2HCl	39		-
30		-	40		-
31		-	41		-
32		-	42		-
33		-	43		-

〔表 3〕

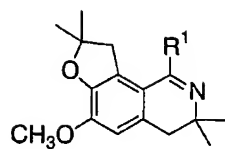
					
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
44		-	52		-
45		-	53		-
46		-	54		3HCl
47		-	55		-
48		-	56		-
49		-	57		HCl
50		-	58		-
51		-	59		-

〔表 4〕

<div style="text-align: center;">  </div>					
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
60		-	68		HCl
61		-	69		-
62		-	70		HCl
63		-	71		-
64		2HCl	72		-
65		-	73		-
66		-	74		-
67		-	75		-

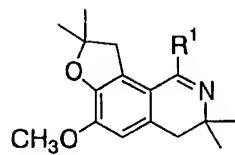


〔表 5〕



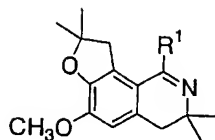
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
76		-	85		-
77		-	86		-
78		-	88		HCl
79		-	89		HCl
80		HCl	90		-
81		HCl	123		-
83		-	139		HCl
84		-	140		HCl

〔表 6〕



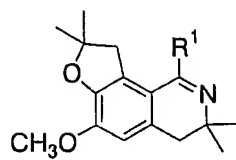
実験例	R <sup>1</sup>	付加物	実験例	R <sup>1</sup>	付加物
141		2HCl	149		-
142		2HCl	150		2HCl
143		2HCl	151		-
144		2HCl	152		-
145		2HCl	153		-
146		2HCl	154		-
147		2HCl	155		HCl
148		-	156		HCl

〔表 7〕



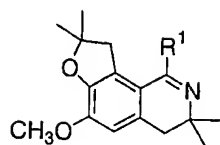
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
157		-	167		-
158		-	168		-
159		-	169		-
160		-	170		-
161		-	171		-
162		-	172		2HCl
163		-	173		2HCl
164		-	174		2HCl
165		-	175		-
166		-			

〔表 8〕



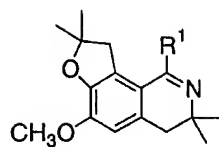
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
176		-	248		-
177		HCl	249		-
178		-	250		-
179		-	251		-
180		-	252		-
181		-	253		-
182		-	254		-
183		HCl	255		2HCl
247		HCl	256		-

〔表 9〕



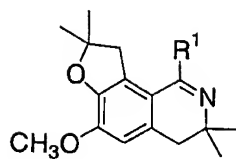
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
257		2HCl	266		-
258		-	267		-
259		-	268		HCl
260		-	269		-
261		-	270		-
262		2HCl	271		-
263		-	272		-
264		HCl	273		-
265		HCl	274		HCl

〔表 10〕



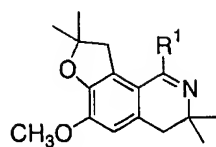
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
275		-	284		-
276		-	285		-
277		HCl	286		3HCl
278		2HCl	287		2HCl
279		-	288		-
280		-	289		-
281		HCl	290		HCl
282		-	295		-
283		-	296		-

〔表 1 1〕



合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
297		HCl	308		HCl
299		2HCl	309		HCl
300		-	310		HCl
301		-	311		HCl
302		2HCl	312		HCl
303		-	313		HCl
304		-	314		HCl
306		HCl	315		HCl
307		HCl	316		HCl

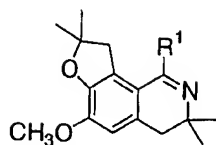
〔表 1 2〕



合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
317		HCl	326		HCl
318		HCl	327		-
319		-	328		-
320		HCl	329		-
321		-	330		-
322		HCl	331		-
323		-	332		-
324		HCl	333		-
325		HCl	334		-

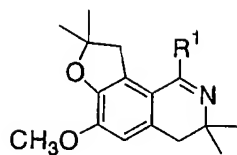


〔表 1 3〕



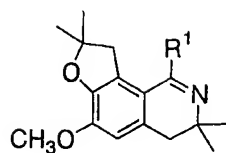
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
335		-	345		-
336		2HCl	346		-
337		-	347		-
338		-	348		-
339		-	349		HCl
340		-	350		-
341		-	351		HCl
342		-	352		HCl
343		-	353		-
344		HCl	354		-

〔表 1 4〕



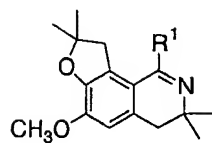
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
355		-	365		HCl
356		HCl	366		HCl
357		HCl	367		HCl
358		HCl	368		-
359		HCl	369		-
360		HCl	370		-
361		HCl	371		-
362		HCl	372		-
363		HCl	373		-
364		1.5HCl	374		-

〔表 15〕



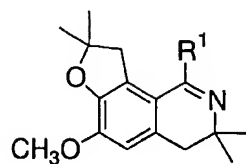
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
375		-	385		-
376		-	386		-
377		-	387		-
378		-	388		-
379		-	389		-
380		-	390		-
381		-	391		-
382		-	392		-
383		-	393		-
384		-	394		-

〔表 16〕



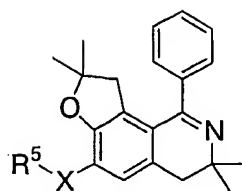
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
395		-	404		HCl
396		-	405		-
397		-	406		-
398		-	407		-
399		-	408		-
400		-	409		-
401		-	410		-
402		-	411		-
403		-	412		-


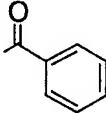
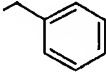

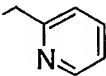

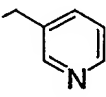
〔表 1 7〕



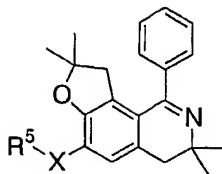
合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
413		-	422		-
414		-	423		-
415		-	431		-
419	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	432		-
420	-CO <sub>2</sub> H	HCl	433		-
421		-	434		-

〔表 18〕



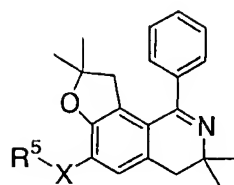
合成例	R <sup>5</sup>	X	付加物	合成例	R <sup>5</sup>	X	付加物
22	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-	186	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O	HCl
91	-H	O	HBr	187		O	-
92	-H	O	-	188	-COCH <sub>3</sub>	O	HCl
95	-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	-	189		O	HCl
96	-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	HCl	190	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	O	-
97	-H	結合手	HCl	191	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O	HCl
107	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	HCl	192		O	-
136		O	HCl	193		O	2HCl
138		O	HCl	194		O	-

〔表 19〕



合成例	R <sup>5</sup>	X	付加物	合成例	R <sup>5</sup>	X	付加物
195		O	-	204	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	O	-
196		O	-	205	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	O	HCl
197		O	HCl	206	-CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	O	HCl
198		O	-	207	-CH <sub>2</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	-
199	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	HCl	208	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	O	-
200		O	-	209	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	O	-
201	-CH <sub>2</sub> F	O	-	210	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	O	-
202		O	-	211		O	-
203	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	O	-	212		O	HCl

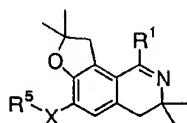
〔表 2 0〕



合成例	R <sup>5</sup>	X	付加物	合成例	R <sup>5</sup>	X	付加物
213		S	HCl	223	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH	-
214	-CH <sub>3</sub>	S	HCl	224	-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH	-
215	-Cl	結合手	HCl	225	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH	-
217	-CH <sub>3</sub>	NH	HCl	226	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH	-
218	-CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	2HCl	227	-CONH <sub>2</sub>	NH	-
219	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH	HCl	228	-CONHCH <sub>3</sub>	NH	-
220	-H	NH	-	298	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	HCl
221	-CHO	NH	-	305	-CH <sub>3</sub>	結合手	HCl
222	-COCH <sub>3</sub>	NH	-				

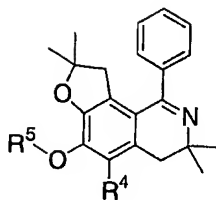


〔表 2 1〕



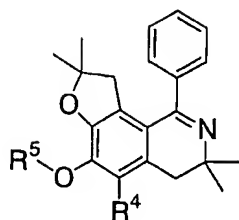
合成例	R¹	R⁵	X	付加物	合成例	R¹	R⁵	X	付加物
23		-C₂H₅	O	-	101		-C₂H₅	O	-
26		-C₂H₅	O	-	102		-C₂H₅	O	HCl
82		-C₂H₅	O	HCl	103		-C₄H₉	O	-
87		-C₂H₅	O	-	104		-C₄H₉	O	HCl
93		-H	O	HBr	105		-C₄H₉	O	-
94		-H	O	-	106		-C₂H₅	O	-
98		-H	O	-	124		-H	O	-
99		-C₃H₇	O	-	216		-Cl	結合手	2HCl
100		-CH₂CONH₂	O	-					

〔表 2 2〕



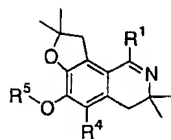
合成例	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	付加物	合成例	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	付加物
113	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-	122		-COCH <sub>3</sub>	2HCl
114	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	132	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-H	-
115	-CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I <sup>-</sup>	-CH <sub>3</sub>	-	133	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>3</sub>	HCl
116		-CH <sub>3</sub>	HCl	134	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HCl
117	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	135	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-COCH <sub>3</sub>	HCl
118	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-	137		-H	-
119		-H	-	229		-CH <sub>3</sub>	-
120		-CH <sub>3</sub>	2HCl	230	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
121		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-				

〔表 2 3〕



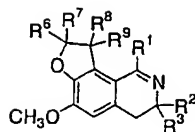
合成例	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	付加物	合成例	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	付加物
231		-CH <sub>3</sub>	-	239	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	HCl
232		-CH <sub>3</sub>	-	240	-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>3</sub>	-
233		-CH <sub>3</sub>	-	241	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	HCl
234	-CH <sub>2</sub> Br	-CH <sub>3</sub>	-	242	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>3</sub>	-
235	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	HCl	243	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
236	-CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	HCl	244	-CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
237	-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>3</sub>	-	245		-H	-
238	-CH <sub>2</sub> F	-CH <sub>3</sub>	HCl	246	-CH <sub>2</sub> OH	-H	-

〔表 2 4〕



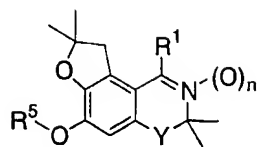
合成例	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	付加物
125			-H	-	129			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-
126			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	130			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-
127			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	131			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-
128			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-					





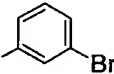
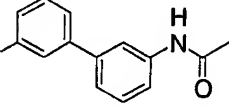
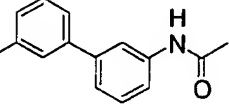
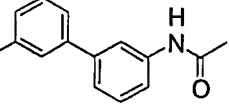
〔表 2 5〕



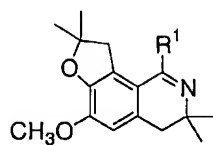
合成例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	付加物
109		-CH <sub>2</sub> Br	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-
184		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	HCl
185		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	HCl
416		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-
417		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
418		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	HCl
424		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-
425		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		-H	-H	-
426		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		-H	-H	-
427		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		-H	-H	-
428		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	HCl
429		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	HCl
430		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	HCl
435		-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	HCl
436		-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-
437		-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-
438		-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-

〔表 26〕



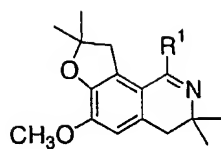
合成例	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Y	n	付加物
108		-CH <sub>3</sub>	-CH(OH)-	0	-
110		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -	1	-
111		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	1	-
112		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -	1	-
291		-CH <sub>3</sub>	-CH(OH)-	0	HCl
292		-CH <sub>3</sub>	-CH(OH)-	0	-
293		-CH <sub>3</sub>	-CH(OH)-	0	HCl
294		-CH <sub>3</sub>	-C(=O)-	0	-

〔表 2 7〕



合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
439		-	447		-
440		-	448		-
441		-	451		-
442		-	452		-
443		-	453		-
444		-	454		-
445		-	455		-
446		-	456		-

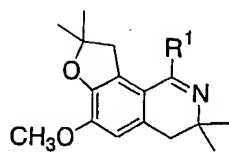
〔表 2 8〕



合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
457		-	478		-
458		-	479		-
459		-	480		-
460		-	493		-
467		-	501		HCl
468		HCl	502		-
469		-	503		HCl
477		-	504		HCl



[表 2 9]

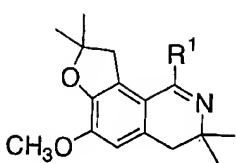
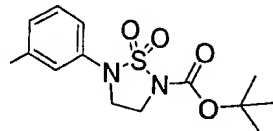
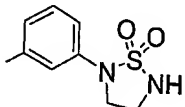
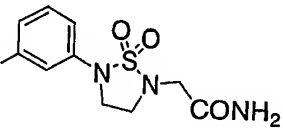
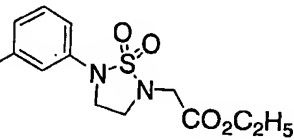
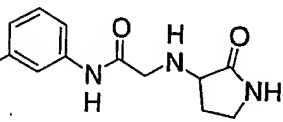
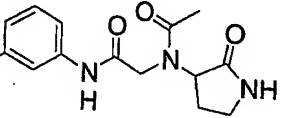
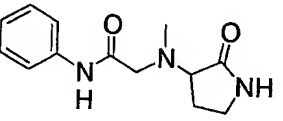
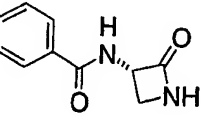
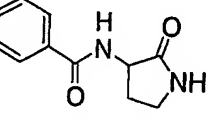


合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
505		-	513		-
506		HCl	514		HCl
507		HCl	515		HCl
508		HCl	516		-
509		HCl	517		-
510		HCl	518		-
511		HCl	519		-
512		HCl	520		-

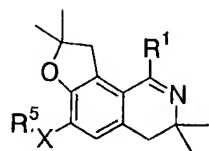
〔表 3 0〕

合成例	R <sup>1</sup>	付加物	合成例	R <sup>1</sup>	付加物
521		HCl	529		-
522		-	530		-
523		HCl	531		-
524		-	532		-
525		HCl	533		-
526		-	534		HCl
527		HCl	535		-
528		-	536		HCl

〔表 3 1〕

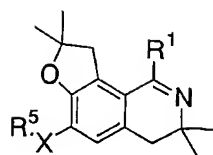
		
合成例	R <sup>1</sup>	付加物
537		-
538		-
539		-
540		-
541		2HCl
542		HCl
543		-
563		-
564		-

〔表 3 2〕



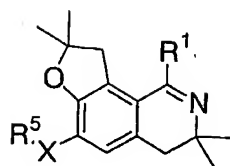
合成例	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	X	付加物
449		-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	O	-
450		-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	O	-
461		-H	O	-
462		-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	-
463		-H	結合手	-
464		-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	-
465		-H	結合手	-
466		-H	結合手	-
481		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-
482		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	HCl

〔表 3 3〕



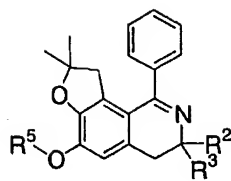
合成例	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	X	付加物
483		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-
484		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-
485		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-
486		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	HCl
487		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-
488		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-
489		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-
490		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-
491		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-
492		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-

〔表 3 4〕



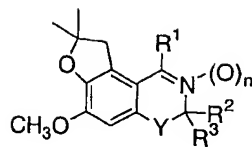
合成例	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	X	付加物
544		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-
545		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	-
546		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	2HCl
547		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	HCl
548		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S <sup>+</sup> (-O <sup>-</sup> )	-
549		- <sup>n</sup> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	S	-
550		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	-
586		- <sup>n</sup> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	S	-
587		- <sup>n</sup> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	S	-

〔表 3 5〕



合成例	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	付加物
470		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
471		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
472		-H	-CH <sub>3</sub>	-
473		-H	-CH <sub>3</sub>	-
474		-H	-CH <sub>3</sub>	-
475		-H	-CH <sub>3</sub>	2HCl
498		-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HCl
499		-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2HCl
500		-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2HCl

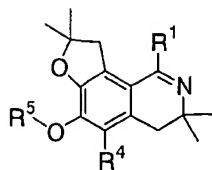
〔表 3 6〕



合成例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	n	付加物
476		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	1	-
494		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(OH)-	0	-
495		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C(=O)-	0	-
496		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(OH)-	0	-
497		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C(=O)-	0	-
565		-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	0	-
566		-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	0	-
567		-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	0	-
568	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	0	-
569		-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	0	-
570		-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	0	-
571		-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	0	-

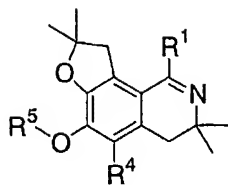


〔表 3 7〕



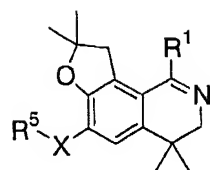
合成例	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	付加物
551		-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>3</sub>	HCl
552		-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>3</sub>	HCl
553		-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>3</sub>	HCl
554		-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>3</sub>	-
555		-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>3</sub>	-
556		-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>3</sub>	HCl
557		-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>3</sub>	HCl

〔表 3 8〕



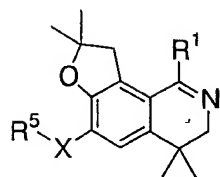
合成例	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	付加物
558		-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>3</sub>	-
559		-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>3</sub>	-
560		-CHO	-CH <sub>3</sub>	HCl
561		-CN	-CH <sub>3</sub>	-
562		-CH <sub>2</sub> CN	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HCl
588		-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	HCl

[表 3 9]



合成例	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	X	付加物
572		-H	O	-
573		-H	O	-
574		-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	-
575		-H	結合手	-
576		-H	結合手	2HBr
577		-H	結合手	-
578		-H	結合手	-

〔表 4 0〕



合成例	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	X	付加物
579		-H	結合手	-
580		-H	O	-
581		-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	-
582		-H	結合手	-
583		-H	結合手	-
584		-H	結合手	-
585		-H	結合手	-

## 参考例 140

## 安息香酸 5-ブロモ-2-メトキシフェニルエステル

グアヤコール (125 g, 1.01 mol) のピリジン (300 mL) 溶液を氷冷し、窒素雰囲気下ベンゾイルクロリド (149 g, 1.06 mol) を 30 分間かけて滴下、同温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水、2 M 塩酸 (2 回)、および水で洗浄、濃縮して安息香酸 2-メトキシフェニルエステル (234 g) を固体として得た。

この 229 g を酢酸 (700 mL) に溶解し、15 °C で臭素 (176 g, 1.10 mol) の酢酸 (100 mL) 溶液を 1.5 時間かけて滴下、室温で 15.5 時間攪拌した。得られた混合物に臭素 (24 g, 0.15 mol) の酢酸 (10 mL) 溶液を 10 分かけて滴下し、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水洗、減圧濃縮して表題化合物 (267 g, 収率 89%) を得た。

融点 74-78 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.46-7.56 (2H, m), 7.59-7.70 (1H, m), 8.16-8.24 (2H, m)。

## 参考例 141

## 5-ブロモ-2-メトキシフェノール

安息香酸 5-ブロモ-2-メトキシフェニルエステル (261 g, 0.850 mol) のテトラヒドロフラン (100 mL)/メタノール (100 mL) 懸濁液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (350 mL, 1.75 mol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 M 塩酸 (500 mL, 1.00 mol) で酸性にし、炭酸水素ナトリウム (10 g, 0.12 mol) を加えて中和した。得られた混合物を酢酸エチル/ヘキサン (1:1) 混合液で 2 回抽出した。合わせた有機層を水洗、減圧濃縮した。残渣をヘキサンから再結晶して表題化合物 (148 g, 収率 86%) を得た。

融点 66-67 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.88 (3H, s), 5.65 (1H, br s), 6.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.97

(1H, dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz)。

#### 参考例 1 4 2

#### 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-ベンゾフランカルボキサリド

- 5 5-ブromo-2-メトキシフェノール (102 g, 0.502 mol) の N,N-ジメチルホルムアミド (400 mL) 溶液に 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (55 mL, 0.56 mol) および炭酸カリウム (83.3 g, 0.603 mol) を加え、窒素雰囲気下 75 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) 混合液で2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮して 4-ブromo-1-メトキシ-2-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]ベンゼン (130 g) を油状物として得た。

- 10 これを N,N-ジエチルアニリン (100 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 200 °C で 5.5 時間攪拌した。反応混合物をジイソプロピルエーテルに溶解し、1 M 塩酸 (2 回) および水で洗浄、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮して 3-ブromo-6-メトキシ-2-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール (129 g) を油状物として得た。
- 15 これをエタノール (200 mL) に溶解し、濃塩酸 (50 mL) のエタノール (50 mL) 溶液を加え、2.5 時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、ヘキサンを加え、水層を分離した。有機層を水、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 回)、水で洗浄、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮して 4-ブromo-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチルベンゾフラン (113 g) を油状物として得た。

- 20 この 1.37 g をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 -78 °C に冷却、1.6 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (4.0 mL, 6.4 mmol) を滴下し、同温で 10 分間攪拌した。得られた混合物に N,N-ジメチルホルムアミド (1.2 mL, 15 mmol) を滴下し、-78 °C で 30 分間、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層
- 25 を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (741 mg、収率 59%) を得た。

融点 89-90 °C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (6H, s), 3.39 (2H, s), 3.96 (3H, s), 6.88 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 9.90 (1H, s)。

#### 参考例 1 4 3

#### 5 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-ベンゾフランカルボキサルデヒド (10.4 g, 50.4 mmol) およびイソプロピルトリフェニルホスホニウムヨード (23.8 g, 55.1 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 懸濁液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (1.99 g, 55 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣にヘキサン/酢酸エチル (4:1) 混合物を加え、不溶物をろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 100:1 の後 10:1) に供し、表題化合物 (11.0 g, 収率 94%) を得た。

油状物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (6H, s), 1.81 (3H, d,  $J = 1.1$  Hz), 1.87 (3H, d,  $J = 1.1$  Hz), 2.94 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.03 (1H, s), 6.70 (2H, s)。

#### 合成例 5 8 9

#### 20 1,2,8,9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2,2,8,8-テトラメチル-6-フェニルフロ [3,2-f]イソキノリン

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (2.09 g, 9.00 mmol) およびベンズニトリル (1.21 g, 11.7 mmol) の酢酸 (3 mL) 溶液に 10 °C で濃硫酸 (1.2 mL) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を 5 M 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、テトラヒドロフラン/ジイソプロピルエーテル (1:1) 混合液で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエ

ーテルから再結晶して表題化合物 (1.37 g、収率 45%) を得た。

融点 128-129 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (6H, s), 1.57 (6H, s), 2.59 (2H, s), 3.01 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.36-7.45 (3H, m), 7.49-7.60 (2H, m)。

5 合成例 5 9 0

1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチル-6-フェニルフロ[3,2-f]イソキノリン-4-オール

1,2,8,9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2,2,8,8-テトラメチル-6-フェニルフロ[3,2-f]イソキノリン (3.70 g、11.0 mmol) の 48% 臭化水素酸 (25 mL) 溶液を 13  
10 時間加熱還流した。冷後、反応混合物を濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。析出した結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、エタノール-酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (2.17 g、収率 61%) を得た。軟化点 187 °C。

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (6H, s), 1.54 (6H, s), 2.53 (2H, s), 3.00 (2H, s), 6.56 (1H, s), 7.30-7.33 (3H, m), 7.43-7.50 (2H, m)。

合成例 5 9 1

4-エトキシ-1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチル-6-フェニルフロ[3,2-f]イソキノリン

20 1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチル-6-フェニルフロ[3,2-f]イソキノリン-4-オール (638 mg、1.99 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液にヨードエタン (0.19 mL、2.4 mmol) および水素化ナトリウム (66% 油分散物) (87 mg、2.4 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗  
25 浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1 の後 10:1) に供し、ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (465 mg、収率 67%) を得た。

融点 120-122 °C。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (6H, s), 1.32 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.57 (6H, s), 2.60 (2H, s), 3.00 (2H, s), 3.93 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 6.63 (1H, s), 7.39–7.42 (3H, m), 7.52–7.57 (2H, m)。

#### 合成例 5 9 2

- 5 3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)ベンゼンアミン

N-(3-シアノフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (5.89 g, 27.5 mmol) のトルエン (25 mL) および酢酸 (12 mL) 懸濁液を氷冷し、濃硫酸 (3.0 mL)、次いで 2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (5.81 g, 25.0 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液を滴下、80 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物に同温でエタノール (20 mL) を滴下し、1 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水を加え、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をエタノール (30 mL) に懸濁し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL, 60 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (4.47 g, 収率 51%) を得た。

融点 163–165 °C。

- 20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (6H, s), 1.56 (6H, s), 2.58 (2H, s), 3.00 (2H, s), 3.20–4.00 (2H, br), 3.71 (3H, s), 6.68–6.76 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.84–6.92 (2H, m), 7.17 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz)。

#### 合成例 5 9 3

- 25 N-[3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)フェニル]-4-ピリジンカルボキサミド

3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)ベンゼンアミン (701 mg, 2.00 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (611 mg, 5.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にイ

ソニコチノイルクロリド塩酸塩 (712 mg, 4.00 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (800 mg、収率 88%) を得た。

5 融点 247-249 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (6H, s), 1.57 (6H, s), 2.51 (2H, s), 3.00 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.25-7.33 (1H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.66 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.74 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.90-7.98 (1H, m), 8.73 (1H, br s), 8.76 (2H, d, J = 6.2 Hz)。

10 合成例 5 9 4

N-[3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)フェニル]メタンスルホンアミド

3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)ベンゼンアミン (2.11 g, 6.02 mmol) のピリジン (15 mL) 溶液  
15 に、氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.51 mL, 6.6 mmol) を滴下し、同温で 20 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をトルエンに溶解し、減圧濃縮した後、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (2.28 g、収率 88%) を得た。

20 融点 211-215 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.60-2.81 (5H, m), 3.02 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.21-7.44 (3H, m), 7.53 (1H, br s)。

合成例 5 9 5

3-[(メチルスルホニル) [3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメ  
25 チルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)フェニル]アミノ]プロパンスルホンアミド

3-クロロ-1-プロパンスルホンアミド (788 mg, 5.00 mmol) のトルエン (10 mL) 懸濁液に N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.73 mL, 5.5 mmol) を加え、60 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して 3-クロロ-N-[(ジメ

チルアミノ)メチレン]-1-プロパンスルホンアミドを含む混合物 (1.15 g) を得た。

- この混合物 600 mg、N-[3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラ  
メチルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)フェニル]メタンスルホンアミド (806  
mg, 1.88 mmol) およびヨウ化ナトリウム (282 mg, 1.88 mmol) の N,N-ジメチル  
5 ホルムアミド (4 mL) 懸濁液に水素化ナトリウム (66% 油分散物) (89 mg, 2.4  
mmol) を加え、室温で 10 分間、80 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化  
アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2  
回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ  
サン/酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル) に供し、N-[(ジメチルアミノ)メチレ  
10 ン]-3-[(メチルスルホニル)[3-(1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テ  
トラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン-6-イル)フェニル]アミノ]プロパンスルホンア  
ミド (1.05 g) を非晶質として得た。

- これを 2 M 塩酸に溶解し、40 分間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナ  
トリウム水溶液で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽  
15 和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。  
残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (820 mg、収率 79%) を  
得た。

融点 165-167 °C。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (6H, s), 1.57 (6H, s), 1.89-2.05 (2H, m), 2.59 (2H, s),  
20 2.96 (3H, s), 3.01 (2H, s), 3.21 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.73 (3H, s), 3.91 (2H,  
t, J = 6.6 Hz), 5.38 (2H, br s), 6.62 (1H, s), 7.39-7.56 (3H, m), 7.57-7.61  
(1H, m)。

合成例 596

- 6-(3-プロモフェニル)-1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチル  
25 フロ[3, 2-f]イソキノリン

3-プロモベンゾニトリル (4.47 g, 24.6 mmol) および 2, 3-ジヒドロ-7-メトキ  
シ-2, 2-ジメチル-4-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン (5.70 g, 24.5 mmol)  
のトルエン (20 mL) 溶液を 85 °C に加熱し、濃硫酸 (3.0 mL, 56 mmol) の酢酸 (10

mL) 溶液を滴下、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。有機層を 2 M 塩酸で抽出した。合わせた水層を氷冷し、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 10:1) に供し、ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (2.88 g、収率 28%) を得た。

融点 128-130 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (6H, s), 1.57 (6H, s), 2.58 (2H, s), 3.01 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.46 (1H, dt, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.54 (1H, ddd, J = 7.8, 2.0, 1.1 Hz), 7.72 (1H, t, J = 1.7 Hz)。

#### 合成例 597

1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-6-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[3, 2-f]イソキノリン

6-(3-ブromoフェニル)-1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチルフロ[3, 2-f]イソキノリン (3.34 g、8.06 mmol) および 4-ピリジニルボロン酸 (1.49 g、12.1 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 懸濁液に炭酸ナトリウム (1.41 g、13.3 mmol) の水 (10 mL) 溶液およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (466 mg、0.403 mmol) を加え、窒素雰囲気下、120 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1 の後 2:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (1.95 g、収率 59%) を得た。

融点 125-127 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.62 (2H, s), 3.03 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.48-7.57 (1H, m), 7.55 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.61 (1H, dt, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.69 (1H, dt, J = 7.4, 1.7 Hz), 7.83 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.66 (2H, d, J = 6.2 Hz)。

#### 合成例 598

1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-6-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[3, 2-f]イソキノリン-4-オール

- 1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-6-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[3, 2-f]イソキノリン (1.11 g, 2.69 mmol) に 48% 臭化水素酸 (13 mL) を加え、105 °C で 17 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、濃アンモニア水で中和、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合液で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (766 mg、収率 71%) を得た。

- 10 融点 221-223 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (6H, s), 1.56 (6H, s), 2.59 (2H, s), 3.02 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.45-7.54 (1H, m), 7.57-7.68 (3H, m), 8.44 (2H, d, J = 6.2 Hz)。

#### 合成例 599

- 15 1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-4-[2-(2-ピリジニル)エトキシ]-6-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[3, 2-f]イソキノリン

- 1, 2, 8, 9-テトラヒドロ-2, 2, 8, 8-テトラメチル-6-[3-(4-ピリジニル)フェニル]フロ[3, 2-f]イソキノリン-4-オール (598 mg, 1.50 mmol)、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン (277 mg, 2.25 mmol) およびトリフェニルホスフィン (787 mg, 3.00 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に氷冷下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.59 mL, 3.0 mmol) を滴下、室温で 30 分間、60 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物に 2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン (0.17 mL, 1.5 mmol)、トリフェニルホスフィン (394 mg, 1.50 mmol) およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.30 mL, 1.5 mmol) を追加し、60 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1 M 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで 2 回洗浄した。水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 回) および水で洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1、5:1、3:1 の後 1:1) に供し、ジエチ

ルエーテルーヘキサンから再結晶して表題化合物 (348 mg、収率 46%) を得た。

融点 110-113 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (6H, s), 1.56 (6H, s), 2.60 (2H, s), 3.00 (2H, s), 3.17 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.66 (1H, s), 7.06 (1H, ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.45-7.61 (5H, m), 7.67 (1H, dt, J = 7.0, 1.9 Hz), 7.78-7.81 (1H, m), 8.45 (1H, ddd, J = 5.0, 1.9, 0.9 Hz), 8.63 (2H, d, J = 6.2 Hz)。

#### 合成例 600

N-[3'-(1,2,8,9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-6-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

6-(3-ブロモフェニル)-1,2,8,9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン (207 mg、0.500 mmol)、4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (144 mg、0.551 mmol)、炭酸ナトリウム (133 mg、1.25 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12 mg、0.010 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (1.5 mL)、エタノール (0.8 mL) および水 (0.8 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下 85 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルーヘキサンから結晶化させて表題化合物 (218 mg、収率 93%) を得た。

融点 231-234 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.63 (2H, s), 3.03 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.40-7.61 (7H, m), 7.68-7.76 (2H, m)。

#### 合成例 601

6-(3-ブロモフェニル)-1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-4-オール

6-(3-ブロモフェニル)-1,2,8,9-テトラヒドロ-4-メトキシ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン (2.08 g、5.02 mmol) に 48% 臭化水素酸 (30 mL) を

加え、105℃で14.5時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、濃アンモニア水で中和、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノールから再結晶して表題化合物 (1.09 g、収率 54%) を得た。

5 融点 236-239℃。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (6H, s), 1.54 (6H, s), 2.54 (2H, s), 3.00 (2H, s), 5.60-5.80 (1H, br), 6.50 (1H, s), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.61 (1H, t, J = 1.7 Hz)。

#### 合成例 602

10 N-[3'-(1,2,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-6-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

6-(3-ブロモフェニル)-1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-4-オール (1.00 g、2.50 mmol)、4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (718 mg、2.75 mmol)、炭酸ナトリウム (662 mg、6.25 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (58 mg、0.050 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (12 mL)、エタノール (6 mL) および水 (6 mL) 懸濁液を、窒素雰囲気下 85℃で 21 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (1.12 g、収率 99%) を得た。

20 融点 272-275℃。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.17 (6H, s), 1.46 (6H, s), 2.06 (3H, s), 2.52 (2H, s), 2.99 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.37-7.44 (1H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.59-7.72 (6H, m), 9.03 (1H, s), 10.04 (1H, s)。

#### 25 合成例 603

トリフルオロメタンスルホン酸 6-[4'-(アセチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]-1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-4-イ

ルエステル

N-[3'-(1,2,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-2,2,8,8-テトラメチルフロ  
[3,2-f]イソキノリン-6-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド (546 mg,  
1.20 mmol) のピリジン (6 mL) 溶液に氷冷下トリフルオロメタンスルホン酸無水  
5 物 (0.51 mL, 3.0 mmol) を滴下し、同温で 15 分間攪拌した。反応混合物に水お  
よび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた  
有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1、2:1 の後 1:1) に供し、酢酸エチル-ヘキ  
サンから結晶化させて表題化合物 (595 mg、収率 85%) を得た。

10 融点 233-235 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.07  
(2H, s), 7.02 (1H, s), 7.32 (1H, br s), 7.34-7.51 (2H, m), 7.57 (4H, s),  
7.60-7.65 (1H, m), 7.69-7.71 (1H, m)。

合成例 604

15 N-[3'-(1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン  
-6-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

トリフルオロメタンスルホン酸 6-[4'-(アセチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-3-  
イル]-1,2,8,9-テトラヒドロ-2,2,8,8-テトラメチルフロ[3,2-f]イソキノリン-4-  
イルエステル (470 mg, 0.801 mmol)、トリエチルアミン (0.34 mL, 2.4 mmol)、  
20 酢酸パラジウム (II) (4.5 mg, 0.020 mmol) およびトリフェニルホスフィン (10.5  
mg, 0.0400 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液にギ酸 (60 μL,  
1.6 mmol) を加え、窒素雰囲気下 70 °C で 4.5 時間攪拌した。反応混合物に水お  
よび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた  
有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリ  
25 カゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後 1:2) に供し、酢酸  
エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (340 mg、収率 97%) を得た。

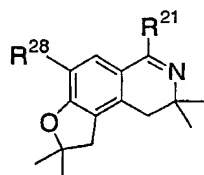
融点 140-152 °C。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (6H, s), 1.53 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.67 (2H, s), 2.99 (2H, s), 6.53 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.40–7.49 (3H, m), 7.54 (4H, s), 7.55–7.62 (1H, m), 7.66–7.69 (1H, m)。

上記の合成例 589～604 で製造された化合物を以下の表 4 1 に示す。

5 [表 4 1]



合成例	$\text{R}^{21}$	$\text{R}^{28}$	合成例	$\text{R}^{21}$	$\text{R}^{28}$
589		$\text{CH}_3\text{O}-$	597		$\text{CH}_3\text{O}-$
590		$\text{HO}-$	598		$\text{HO}-$
591		$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-$	599		
592		$\text{CH}_3\text{O}-$	600		$\text{CH}_3\text{O}-$
593		$\text{CH}_3\text{O}-$	601		$\text{HO}-$
594		$\text{CH}_3\text{O}-$	602		$\text{HO}-$
595		$\text{CH}_3\text{O}-$	603		$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$
596		$\text{CH}_3\text{O}-$	604		$\text{H}-$

## 実施例 1

	(1) 合成例 1 の化合物	10.0 mg
	(2) 乳糖	60.0 mg
	(3) コーンスターチ	35.0 mg
5	(4) ゼラチン	3.0 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg

- 合成例 1 で得られた化合物 10.0 mg と乳糖 60.0 mg および コーンスターチ 35.0 mg の混合物を 10% ゼラチン水溶液 0.03 ml (ゼラチンとして 3.0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩
- 10 過した。かくして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 mg と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

## 実施例 2

15	(1) 合成例 1 の化合物	10.0 mg
	(2) 乳糖	70.0 mg
	(3) コーンスターチ	50.0 mg
	(4) 可溶性デンプン	7.0 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

- 20 合成例 1 で得られた化合物 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 mg および コーンスターチ 50.0 mg と混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

## 実施例 3

25	(1) 合成例 11 の化合物	5.0 mg
	(2) 食塩	20.0 mg
	(3) 蒸留水	全量 2 ml とする

合成例 11 で得られた化合物 5.0 mg および食塩 20.0 mg を蒸留水に溶解さ

せ、水を加えて全量 2.0 ml とした。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに充填した。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得た。

#### 実施例 4

- 流動層造粒乾燥機 (FD-5 S, (株)パウレック) 中で合成例 1 で得られた化合物 1
- 5 500 g、乳糖 2025 g およびトウモロコシデンプン 556.5 g を均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース 126 g を溶解した水溶液を噴霧して造粒し、ついで流動層造粒乾燥機中で乾燥した。得られた造粒物をパワーミルを用いて 直径 1.5 mm のパンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。この整粒末 3927 g をとり、これにクロスカルメロースナトリウム 210 g とステア
- 10 リン酸マグネシウム 63 g を加え、タンブラー混合機で混合して打錠用顆粒とする。この顆粒を打錠機で直径 6.5 mm の杵を用いて重量 300 mg で打錠し裸錠とした。得られた裸錠はドリアコーターコーティング機中でヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (TC-5) とマクロゴール 6000 を溶解、酸化チタン、三二酸化鉄を分散した液を噴霧し、1 錠当たり 100 mg を含有する下記
- 15 処方のフィルム錠、約 13500 錠を得た。

錠剤処方：

組 成		配合量 (mg)
(1) 合成例 1 の化合物		100.0
(2) 乳糖		135.0
20 (3) トウモロコシデンプン		37.1
(4) クロスカルメロースナトリウム		15.0
(5) ヒドロキシプロピルセルロース		8.4
(6) ステアリン酸マグネシウム		4.5
合計 (裸錠)		300.0
25 フィルム錠処方：		
(1) 裸錠		300.0
(フィルム成分)		
(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910		7.485

(3)マクロゴール 6 0 0 0	1. 5
(4)酸化チタン	1. 0
(5)三二酸化鉄	0. 0 1 5
合計	3 1 0. 0

## 5 実施例 5

実施例 4 に記載の方法に準じて合成例 1 で得られた化合物を 1 錠当たり、25 mg 含有する下記処方のフィルム錠約 13500 錠を得た。

錠剤処方：

	組 成	配合量 (mg)
10	(1)合成例 1 の化合物	25. 0
	(2)乳糖	210. 0
	(3)トウモロコシデンプン	37. 1
	(4)クロスカルメロースナトリウム	15. 0
	(5)ヒドロキシプロピルセルロース	8. 4
15	(6)ステアリン酸マグネシウム	4. 5
	合計 (裸錠)	300. 0

フィルム錠処方：

	(1)裸錠	300. 0
	(フィルム成分)	
20	(2)ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7. 485
	(3)マクロゴール 6 0 0 0	1. 5
	(4)酸化チタン	1. 0
	(5)三二酸化鉄	0. 0 1 5
	合計	310. 0

## 25 実施例 6

実施例 4 に記載の方法に準じて合成例 1 で得られた化合物を 1 錠当たり、5 mg 含有する下記処方のフィルム錠約 13500 錠を得た。

錠剤処方：

	組 成	配合量 (mg)
	(1) 合成例 1 の化合物	5. 0
	(2) 乳糖	230. 0
	(3) トウモロコシデンプン	37. 1
5	(4) クロスカルメロースナトリウム	15. 0
	(5) ヒドロキシプロピルセルロース	8. 4
	(6) ステアリン酸マグネシウム	4. 5
	合計 (裸錠)	300. 0
	フィルム錠処方:	
10	(1) 裸錠	300. 0
	(フィルム成分)	
	(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	7. 485
	(3) マクロゴール 6000	1. 5
	(4) 酸化チタン	1. 0
15	(5) 三二酸化鉄	0. 015
	合計	310. 0

## 実施例 7

実施例 4 に記載の方法に準じて合成例 1 で得られた化合物を 1 錠当たり、1 mg 含有する下記処方のフィルム錠約 13500 錠を得た。

## 20 錠剤処方:

	組 成	配合量 (mg)
	(1) 合成例 1 の化合物	1. 0
	(2) 乳糖	234. 0
	(3) トウモロコシデンプン	37. 1
25	(4) クロスカルメロースナトリウム	15. 0
	(5) ヒドロキシプロピルセルロース	8. 4
	(6) ステアリン酸マグネシウム	4. 5
	合計 (裸錠)	300. 0

フィルム錠処方：

	(1) 裸錠	3 0 0 . 0
	(フィルム成分)	
	(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0	7 . 4 8 5
5	(3) マクロゴール 6 0 0 0	1 . 5
	(4) 酸化チタン	1 . 0
	(5) 三二酸化鉄	0 . 0 1 5
	合計	3 1 0 . 0

#### 実施例 8

10	白色ワセリン	4 0 g
	セタノール	1 0 g
	サラシミツロウ	5 g
	セスキオレイン酸ソルビタン	5 g
	ラウロモクロゴールド	0 . 5 g
15	パラオキシ安息香酸メチル	0 . 1 g
	パラオキシ安息香酸プロピル	0 . 1 g
	精製水	適量

上記組成からなる局方吸水軟膏（100 g）を予め70℃に加熱して、その溶液中に合成例1で得られた化合物1 gをメタノール20 mlに加熱して溶解した溶液を加えた。同温度で10分間加熱混合し、残存するメタノールを除き、室温まで冷却して吸水軟膏を得た。

#### 参考例 1 4 4

2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)-7-(メチルチオ)ベンゾフラン

25 1.64 M ブチルリチウム/ペンタン溶液（10.9 mL, 17.8 mmol）に -78℃で N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン（2.7 mL, 18 mmol）のテトラヒドロフラン（3.5 mL）溶液、7-ブromo-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)ベンゾフラン（1.00 g, 3.56 mmol）のテトラヒドロフラン（3.5 mL）溶液

およびジメチルジスルフィド (3.2 mL、36 mmol) のテトラヒドロフラン (3.5 mL) 溶液を滴下した。得られた混合物を徐々に室温まで昇温させた後、15 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンの後ヘキサン/酢酸エチル 50:1) に供し、表題化合物 (280 mg、収率 32%) を得た。

油状物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (6H, s), 1.85 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz), 1.87 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz), 2.44 (3H, s), 3.01 (2H, s), 6.17 (1H, s), 6.87 (1H, s), 6.91-6.95 (1H, m)。

#### 参考例 1 4 5

1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(メチルチオ)フロ[2,3-h]イソキノリン

2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-5-(2-メチル-1-プロペニル)-7-(メチルチオ)ベンゾフラン (305 mg、1.23 mmol) および 3-プロモベンゾニトリル (224 mg、1.23 mmol) のトルエン (1 mL) および酢酸 (0.5 mL) 溶液に濃硫酸 (0.20 mL、3.8 mmol) を加え、85 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、氷冷下、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 15:1 の後 5:1) に供して表題化合物 (276 mg、収率 52%) を得た。

非晶質。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.23 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.66-2.69 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.23-7.30 (1H, m), 7.33 (1H, dt,  $J = 7.7, 1.4$  Hz), 7.53 (1H, ddd,  $J = 7.1, 2.1, 1.2$  Hz), 7.56-7.59 (1H, m)。

#### 25 参考例 1 4 6

2-プロモ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン

1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン-2-メチル-1-プロ

- パノール (1.25 g, 4.99 mmol) および 4-アミノ-3-ブロモベンゾニトリル (985 g, 5.00 mmol) のトルエン (4 mL) および酢酸 (2 mL) 懸濁液に濃硫酸 (0.80 mL, 15 mmol) を加え、85 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。洗浄液を 0.5 M 塩酸で抽出し、合わせた水層を氷冷下濃アンモニア水で
- 5 中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (1.11 g, 収率 52%) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.39 (2H, s), 2.62-2.66 (2H, m),
- 10 3.92 (3H, s), 4.19 (2H, br s), 6.59 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz)。

#### 参考例 147

1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-4,6-ジメトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

- 15 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (1.45 g, 3.50 mmol) および N-ブロモスクシンイミド (623 mg, 3.50 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 懸濁液に 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (12 mg, 0.073 mmol) を加え、70 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えてデカンテーション、残渣
- 20 をメタノールに溶解し、合わせた有機層を室温で 30 分間攪拌した。得られた混合物の有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 3:1) に供し、表題化合物 (491 mg, 収率 32%) を得た。

非晶質。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.11 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.39 (3H, s), 2.22 (1H, d, J = 16.4 Hz), 2.30 (1H, d, J = 16.4 Hz), 3.41 (3H, s), 3.90 (1H, s), 3.97 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.23-7.30 (1H, m), 7.36 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.53 (1H, ddd, J = 7.8, 2.0, 1.2 Hz), 7.59 (1H, br s)。



## 参考例 148

1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-4-オール

1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (1.45 g, 3.50 mmol) および N-ブロモスクシンイミド

- 5 (741 mg, 4.16 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 懸濁液に 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (12 mg, 0.073 mmol) を加え、70 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。有機層を分離、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1, 3:1 の後 1:1) に供し、表題化合物 (826 mg, 収率 55%)
- 10 を得た。

非晶質。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.36 (3H, s), 2.26 (2H, s), 3.96 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.96 (1H, s), 7.28 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.36 (1H, dt, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.54 (1H, ddd, J = 7.7, 2.0, 1.4
- 20 Hz), 7.60 (1H, t, J = 1.7 Hz)。

## 参考例 149

[2-ブロモ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]オキシ酢酸メチルエステル

- 3-ブロモ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (1.98 g, 10.0 mmol) のトルエン (10 mL)
- 25 および酢酸 (5 mL) 懸濁液に濃硫酸 (1.5 mL, 28 mmol) および 1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン-2-メチル-1-プロパノール (2.51 g, 10.0 mmol) を加え、85 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を氷冷下濃アンモニア水で中和、酢酸エチル

で2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルの後酢酸エチル-メタノール 10:1）に供し、2-ブromo-4-(3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル)フェノールを含む混合物 (2.29 g) を非晶質として得た。

この 1.75 g とブromo酢酸メチル (0.68 mL、7.2 mL) を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.33 g、9.62 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-テトラヒドロフラン-酢酸エチルに懸濁、不溶物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 2:1）に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (923 mg、収率 18%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (6H, s), 1.35 (6H, s), 2.28 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.82 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.9$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz)。

#### 参考例 150

1-(2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-ベンゾフラン-2-メチル-1-プロパノール) 0.75 M イソプロピルマグネシウムブromid/テトラヒドロフラン溶液 (10 mL、7.5 mmol) に、氷冷下 2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (1.21 g、6.79 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (963 mg、収率 64%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.78 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.03 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.78 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 1.84-2.01 (1H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 3.87 (3H, s), 4.25 (1H, dd,  $J = 7.4, 2.9$  Hz), 4.63 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 6.70-6.73 (1H, m),

6.76-6.79 (1H, m)。

# 参考例 151

3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランニル)-2-[(トリフェニルホスホラニリデン)アミノ]-2-プロペン酸 メチルエステル

- 5 アジ化ナトリウム (3.90 g, 60.0 mmol) のジメチルスルホキシド (50 mL) 懸濁液にブromo酢酸メチル (4.73 mL, 50.0 mmol) を滴下し、室温で 10 分間、85 °C で 40 分間攪拌した。反応混合物に氷と水を加え、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮してアジド酢酸メチルを含む油状物を得た。

- 10 これと 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド (2.07 g, 10.0 mmol) を混合し、-30 °C に冷却した 28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (7.72 g, 40 mmol) のメタノール (25 mL) に滴下、ゆっくり -10 °C まで昇温させ、同温で 2.5 時間、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して 2-アジド-3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランニル)-2-プロペン酸メチルエステルを含む固体 (2.10 g) を得た。

これをジクロロメタン (20 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1.80 g, 6.86 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。反応

- 20 混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) に供し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (2.90 g、収率 54%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (6H, s), 2.96 (2H, s), 3.37 (3H, s), 3.56 (3H, s), 6.74 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.30-7.57 (10H, m), 7.63-7.77 (7H, m)。

# 25 参考例 152

4-ブromo-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサルデヒド

(2.00 g, 9.70 mmol) の酢酸 (15 mL) 溶液に冷却しながら臭素 (1.00 mL, 19.4 mmol) を滴下し、得られた混合物を室温で 15 分間静置した。反応混合物に水を加え、ろ過した。得られた結晶を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合液に加熱溶解し、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液および水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (1.39 g, 収率 50%) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58 (6H, s), 3.12 (2H, s), 3.91 (3H, s), 7.34 (1H, s), 10.17 (1H, s)。

#### 参考例 153

4-ブロモ-5-(ジメトキシメチル)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチルベンゾフラン

4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサリド (1.90 g, 6.66 mmol) およびオルトギ酸トリメチル (1.6 mL, 15 mmol) のメタノール (10 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (64 mg, 0.34 mmol) を加え、室温で 71 時間攪拌した。反応混合物に 28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (0.1 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加え、不溶物をろ過、ろ液を減圧濃縮して表題化合物 (2.16 g, 収率 98%) を得た。  
油状物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (6H, s), 3.06 (2H, s), 3.41 (6H, s), 3.88 (3H, s), 5.48 (1H, s), 7.02 (1H, s)。

#### 参考例 154

3-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

炭酸ナトリウム (9.64 g, 91.0 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) および水 (30 mL) 溶液に N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.55 g, 36.4 mmol) を加え、得られた混合物に氷冷下、3-ブロモベンゾイルクロリド (3.8 mL, 28.8 mmol) を滴下、同温で 10 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮して表題化合物 (7.06 g, 定量的) を得た。

油状物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.36 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.29 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.56–7.65 (2H, m), 7.83 (1H, t,  $J = 1.7$  Hz)。

参考例 155

- 5 4-(3-プロモベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフランカルボキサリド

4-プロモ-5-(ジメトキシメチル)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチルベンゾフラン (2.16 g, 6.52 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  で 1.6 M ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (4.5 mL, 7.2 mmol) を滴下、同温

- 10 で 20 分間攪拌した。得られた混合物に 3-プロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (1.91 g, 7.82 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を滴下、同温で 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え、室温に昇温、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 15 10:1 の後 3:1) に供し、(3-プロモフェニル)[5-(ジメトキシメチル)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-ベンゾフラン]メタノンを含む油状物を得た。

これを酢酸エチル (10 mL) に溶解し、1 M 塩酸 (5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。水層を分離、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物

- 20 (1.22 g, 収率 48%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (6H, s), 2.87 (2H, s), 4.02 (3H, s), 7.33 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.39 (1H, s), 7.64–7.74 (2H, m), 7.92 (1H, t,  $J = 1.9$  Hz), 9.71 (1H, s)。

参考例 156

- 25 2-アジド-3-[4-(3-プロモベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン]2-プロペン酸 メチルエステル

アジ化ナトリウム (1.10 g, 16.9 mmol) のジメチルスルホキシド (15 mL) 懸濁液にプロモ酢酸メチル (1.34 mL, 14.2 mmol) を滴下し、 $85^\circ\text{C}$  で 40 分間攪拌した。

反応混合物を氷冷し、水を加え、ジエチルエーテルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮してアジド酢酸メチルを含む油状物を得た。

これと 4-(3-プロモベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベン

- 5 ゴフランカルボキサリデヒド (1.14 g, 2.93 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、-55 °C に冷却した 28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (2.26 g, 12 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に滴下、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷および水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (1.02 g, 収率 72%) を得た。
- 10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (6H, s), 2.79 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.34 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.65 (1H, dt,  $J = 7.7, 1.3$  Hz), 7.68-7.74 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.93 (1H, t,  $J = 1.8$  Hz)。

#### 参考例 157

- 15 2-ヨード-1,4-ベンゼンジカルボン酸 1-メチルエステル

2-アミノテレフタル酸 1-メチルエステル (25.6 g, 0.131 mol) の水 (50 mL) 懸濁液に氷冷下濃塩酸 (100 mL) の水 (50 mL) 溶液およびトルエン (1 mL) を加えた。得られた混合物に、氷冷下亜硝酸ナトリウム (9.96 g, 0.144 mol) の水 (60 mL) 溶液を 20 分間かけて滴下、同温で 20 分間攪拌した。反応混合物にアミド硫酸 (1.39 g, 14.3 mmol) を加えて過剰の亜硝酸ナトリウムを分解した。

- 20 ヨウ化ナトリウム (32.7 g, 0.197 mol) の水 (250 mL) 溶液を氷冷し、上記で調製した混合物を 50 分間かけて滴下、同温で 30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を二亜硫酸ナトリウム (13.2 g, 69.4 mmol) の水 (100 mL) 溶液および水 (2 回) で洗浄、溶媒の大部分を減圧留去し、濃縮物をジイソプロピルエーテルに懸濁、ろ過、結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (14.8 g, 収率 37%) を得た。さらに母液から同様の操作を行うことにより表題化合物 (15.5 g, 収率 39%) を得た。
- 25

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.98 (3H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.12 (1H, dd,  $J =$

7.9, 1.6 Hz), 8.69 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

参考例 158

4-(アミノカルボニル)-2-ヨード安息香酸 メチルエステル

- 2-ヨード-1,4-ベンゼンジカルボン酸 1-メチルエステル (20.3 g, 66.3 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (10.6 g, 69.7 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (70 mL) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (14.0 g, 73.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 4 回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、溶媒の大部分を減圧留去し、濃縮物をジイソプロピルエーテルに懸濁、ろ過、結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (17.6 g、収率 87%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 7.64 (1H, br s), 7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 8.20 (1H, br s), 8.43 (1H, d, J = 1.7 Hz)。

15 参考例 159

4-シアノ-2-ヨード安息香酸 メチルエステル

- 4-(アミノカルボニル)-2-ヨード安息香酸 メチルエステル (18.3 g, 60.0 mmol) およびトリエチルアミン (9.2 mL, 66 mmol) のテトラヒドロフラン (90 mL) 懸濁液に、氷冷下トリフルオロ酢酸無水物 (9.3 mL, 66 mmol) を 5 分間かけて滴下、同温で 20 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (10.2 g、収率 59%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  3.97 (3H, s), 7.70 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.5 Hz)。

25 参考例 160

2-ヨード-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル  
2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル- $\alpha$ -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメ

- タノール (5.51 g, 22.0 mmol) および 4-シアノ-2-ヨード安息香酸 メチルエステル (5.74 g, 20.0 mmol) のトルエン (20 mL) および酢酸 (10 mL) 懸濁液に濃硫酸 (3.0 mL, 56 mmol) を加え、85 °C で 2 時間攪拌した。得られた混合物に 65 °C でメタノール (10 mL) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム (14.1 g, 0.168 mol) の酢酸エチル懸濁液に滴下し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 20:1 の後 10:1) に供し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (2.07 g、収率 20%) を得た。
- 10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (6H, s), 1.36 (6H, s), 2.26 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

#### 参考例 161

- 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ- $\alpha, \alpha, 2, 2$ -テトラメチル-5-ベンゾフランエタンアミン塩酸塩
- 15 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ- $\alpha, \alpha, 2, 2$ -テトラメチル-5-ベンゾフランアセトアミド (15.4 g, 58.4 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に氷冷下水素化リチウムアルミニウム (80%) (5.55 g, 0.12 mol) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を氷冷し、ハイフロスーパーセル (商品名) (23 g) を加え、酢酸エチル (100 mL) を滴下した。得られた混合物に同温で水 (6 mL) を滴下、さらに酢酸エチル (100 mL) および水 (2 mL) を加え、室温で 10 分間攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮して 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ- $\alpha, \alpha, 2, 2$ -テトラメチル-5-ベンゾフランエタンアミンを油状物として得た。
- 20 これを酢酸エチル (150 mL) に溶解し、1.3 M 塩化水素/メタノール溶液 (67 mL, 87 mmol) を加えた。得られた混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (12.9 g、収率 77%) を得た。
- 25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (6H, s), 1.40 (6H, s), 2.98 (4H, s), 3.77 (3H, s), 6.80 (2H, s), 7.82 (3H, br s)。



## 参考例 162

4-[[2-[(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン-2-メチル  
プロピル]アミノ]カルボニル]-2-ヨード安息香酸 メチルエステル

- 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ- $\alpha, \alpha, 2, 2$ -テトラメチル-5-ベンゾフランエタンアミ  
5   ン塩酸塩 (5.00 g, 17.5 mmol)、2-ヨード-1,4-ベンゼンジカルボン酸 1-メチル  
エステル (5.89 g, 19.2 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物  
(2.95 g, 19.3 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ  
イミド塩酸塩 (4.36 g, 22.7 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液  
に、氷冷下トリエチルアミン (6.2 mL, 44 mmol) を滴下し、室温で 1.5 時間攪  
10   拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を  
水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-シリカゲルを通し  
て乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピル  
エーテルから結晶化させて表題化合物 (7.17 g、収率 76%) を得た。

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (6H, s), 1.53 (6H, s), 3.06 (2H, s), 3.58 (2H, d, J  
15   = 6.0 Hz), 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.70-5.78 (1H, m), 6.74 (1H, d, J =  
1.8 Hz), 6.78-6.81 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.77 (1H, d, J  
= 8.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

## 参考例 163

- 2-ヨード-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ  
20   [2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル

- 4-[[2-[(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラン-2-メチル  
プロピル]アミノ]カルボニル]-2-ヨード安息香酸 メチルエステル (8.28 g, 15.4  
mmol) のトルエン (120 mL) 溶液にオキシ塩化リン (17.3 mL, 0.186 mol) を加  
え、100 °C で 10 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、氷冷下濃アンモニア  
25   水 (70 mL) を加え、同温でしばらく攪拌した。得られた混合物の有機層を分離、  
水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。  
残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1  
の後 2:1) に供し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題

化合物 (5.03 g、収率 63%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (6H, s), 1.36 (6H, s), 2.31 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.56 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz)。

5 参考例 164

N-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 (993 mg, 4.00 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (674 mg, 4.40 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (997 mg, 5.20 mmol) を加え、室温で 5 分間攪拌した。得られた混合物に 40% メチルアミン/メタノール溶液 (0.68 g, 8.8 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液を水浴上で滴下し、室温で 40 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水 (2 回) で洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (286 mg、収率 27%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (12H, s), 3.02 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz), 6.10-6.30 (1H, m), 7.75 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz)。

20 参考例 165

4-ブromo-2-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン

2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル- $\alpha$ -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメタノール (5.00 g, 20.0 mmol) および 2-アミノ-5-ブromoベンゾニトリル (3.92 g, 19.9 mmol) のトルエン (15 mL) および酢酸 (10 mL) 懸濁液に濃硫酸 (4.0 mL, 75 mmol) を加え、85  $^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌した。得られた混合物にエタノール (15 mL) を滴下し、同温で 45 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した

。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 2:1）に供し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 4:1、2:1 の後 1:1）に供し、酢酸エチル—ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物（510 mg、収率 6%）を得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10 (3H, br s), 1.38 (9H, br s), 2.40 (2H, s), 2.45–2.85 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.57 (2H, br s), 6.59 (1H, s), 6.60 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz)。

参考例 166

5-(アセチルアミノ)-2-プロモ安息香酸 メチルエステル

- 10 2-プロモ-5-ニトロ安息香酸 メチルエステル (5.26 g, 20.2 mmol) のメタノール (80 mL) 懸濁液に塩化すず(II) (19.2 g, 0.101 mol) を加え、70 °C で 40 分間攪拌した。反応混合物を氷冷し、濃アンモニア水を加えて中和、酢酸エチルに懸濁後ろ過した。ろ液に水を加え、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄、減圧濃縮して 5-アミノ-2-プロモ安息香酸 メチルエ
- 15 ステル (4.27 g、収率 92%) を得た。

油状物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.78 (2H, br s), 3.90 (3H, s), 6.64 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.9$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz)。

- 5-アミノ-2-プロモ安息香酸 メチルエステル (4.27 g, 18.5 mmol) およびトリエ
- 20 チルアミン (3.4 mL, 24 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に氷冷下アセチルクロリド (1.5 mL, 21 mmol) を滴下し、同温で 15 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル—ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (2.82 g、収率 56%) を得た。

- 25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.19 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.34 (1H, br s), 7.59 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz)。

参考例 167

5-(プロモメチル)-1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ

-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン

1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (1.47 g, 3.55 mmol)、パラホルムアルデヒド (94%) (170 mg, 5.32 mmol) および臭化ナトリウム (603 mg, 5.86 mmol) の酢酸 (1.02 mL, 17.8 mmol) 懸濁液に濃硫酸 (0.57 mL, 10.7 mmol) を加え、100 °C で 20 時間攪拌した。冷後、反応混合物に氷水を加え、濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供し、表題化合物 (673 mg、収率 37%) を得た。

10 非晶質。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.19 (2H, s), 2.70 (2H, s), 4.05 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.26–7.35 (2H, m), 7.50–7.56 (2H, m)。

参考例 168

15 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-5-アセトニトリル

5-(ブロモメチル)-1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (670 mg, 1.32 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液にシアン化ナトリウム (65 mg, 1.32 mmol) の水 (2 mL) 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) に供し、ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (131 mg、収率 49%) を得た。

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.20 (2H, s), 2.68 (2H, s), 3.73 (2H, s), 4.05 (3H, s), 7.25–7.36 (2H, m), 7.50–7.57 (2H, m)。

参考例 169

2-ブromo-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノール

- 7-エトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル- $\alpha$ -(1-メチルエチル)-5-ベンゾフランメ  
 タノール (5.81 g, 22.0 mmol) および 3-ブromo-4-ヒドロキシベンゾニトリル  
 (3.96 g, 20.0 mmol) のトルエン (20 mL) および酢酸 (10 mL) 懸濁液に濃硫酸 (3.0  
 mL, 56 mmol) を加え、85 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸  
 5 エチルで洗浄した。有機層を 1 M 塩酸で 2 回、2 M 塩酸で 1 回抽出した。合わせ  
 た水層を氷冷下濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機  
 層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮  
 した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の  
 後 酢酸エチル) に供し、固体をジイソプロピルエーテル-ヘキサン混合液で洗浄  
 10 して表題化合物 (4.35 g, 収率 49%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32 (12H, s), 1.47 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.28 (2H, s), 2.73  
 (2H, s), 4.19 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.60 (1H, s), 6.69 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz),  
 7.05 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz)。

#### 実施例 9

- 15 N-[3'-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ  
 ソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド  
 1-(3-ブromoフェニル)-6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフ  
 ロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩 (465 mg, 1.00 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン  
 (3 mL) およびエタノール (1.5 mL) 溶液に炭酸ナトリウム (265 mg, 2.50 mmol) の  
 20 水 (1.5 mL) 溶液、4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)  
 アセトアニリド (314 mg, 1.20 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)  
 パラジウム(0) (24 mg, 0.021 mmol) を加え、窒素雰囲気下 85 °C で 14 時間攪拌  
 した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水お  
 よび飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通し  
 25 て乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結  
 晶化させて表題化合物 (462 mg, 収率 96%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.47 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.15  
 (3H, s), 2.24 (2H, s), 2.70 (2H, s), 4.19 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 6.62 (1H, s),

7.31-7.35 (1H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.47-7.66 (7H, m)。

#### 実施例 10

- N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(メチルチオ)フロ  
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド
- 5 1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-(メチル  
チオ)フロ[2,3-h]イソキノリン (273 mg, 0.634 mmol)、4'-(4,4,5,5-テトラメチ  
ル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (199 mg, 0.762 mmol)、炭酸  
ナトリウム (168 mg, 1.59 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パ  
ラジウム(0) (37 mg, 0.032 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (2 mL)、エタノール  
10 (1 mL) および水 (1 mL) の懸濁液を窒素雰囲気下 85 °C で 15 時間攪拌した。反  
応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和  
塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥  
(酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化さ  
15 せて表題化合物 (204 mg, 収率 66%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (2H, s), 2.50  
(3H, s), 2.71 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.32-7.37 (1H, m), 7.40 (1H, br s), 7.44  
(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.50-7.58 (5H, m), 7.59 (1H, dt, J = 7.6, 1.5 Hz)。

#### 実施例 11

- 20 N-[2'-アミノ-5'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ  
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド
- 2-ブロモ-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ  
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (430 mg, 1.00 mmol)、4'-(4,4,5,5-  
テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (288 mg, 1.10  
25 mmol)、炭酸ナトリウム (266 mg, 2.51 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホ  
スフィン)パラジウム(0) (23 mg, 0.020 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (3 mL)、  
エタノール (1.5 mL) および水 (1.5 mL) の懸濁液を窒素雰囲気下 85 °C で 16 時  
間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル/テトラヒドロフラン (1:1) 混合

液で2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥（酢酸エチルで溶出）減圧濃縮した。残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶して表題化合物（260 mg、収率 54%）を得た。

5.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08 (6H, s), 1.25 (6H, s), 2.06 (3H, s), 2.48 (2H, s), 2.56 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.97-5.03 (2H, m), 6.70-6.78 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 9.98 (1H, br s)。

#### 実施例 1 2

- 10 N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4,6-ジメトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ  
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド  
1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-4,6-ジメトキシ-3,3,8,8-テトラメ  
チルフロ[2,3-h]イソキノリン (371 mg、0.835 mmol)、4'-(4,4,5,5-テトラメチル  
-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (262 mg、1.00 mmol)、炭酸ナ  
15 トリウム (222 mg、2.09 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラ  
ジウム(0) (20 mg、0.017 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (3 mL)、エタノール (1.5  
mL) および水 (1.5 mL) の懸濁液を窒素雰囲気下 85 °C で 15 時間攪拌した。反応  
混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩  
化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥（酢  
20 酸エチルで溶出）、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて  
表題化合物 (367 mg、収率 88%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.43 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 2.32 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 3.44 (3H, s), 3.93 (1H, s), 3.98 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.32-7.76 (9H, m)。

#### 25 実施例 1 3

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ  
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド  
1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル

フロ[2,3-h]イソキノリン-4-オール (820 mg、1.91 mmol)、4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (598 mg、2.29 mmol)、炭酸ナトリウム (505 mg、4.76 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (44 mg、0.038 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (7 mL)、エタノール (3.5 mL) および水 (3.5 mL) の懸濁液を窒素雰囲気下 85 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (550 mg、収率 59%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3H, s), 1.30 (6H, s), 1.34 (3H, s), 1.85 (1H, d, J = 6.5 Hz), 2.18 (3H, s), 2.28 (2H, s), 3.97 (3H, s), 4.50 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.97 (1H, s), 7.33-7.38 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.45-7.62 (7H, m)。

#### 実施例 14

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-4-オキソフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド (300 mg、0.619 mmol)、酸化マンガン(IV) (化学処理品) (75%) (538 mg、4.6 mmol) のクロロホルム (3 mL) 懸濁液を室温で 3 時間、40 °C で 18 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (270 mg、90%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (6H, br s), 1.56 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.22-2.30 (2H, m), 4.00 (3H, s), 7.29-7.33 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.48-7.66 (8H, m)。

#### 実施例 15

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチル-6-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド  
トリフルオロメタンスルホン酸 1-[4'-(アセチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-6-イル



ルエステル (294 mg、0.501 mmol)、フェニルボロン酸 (85 mg、0.70 mmol)、酢酸パラジウム(II) (2.3 mg、0.010 mmol)、[1,1'-ビフェニル]-2-イルジシクロヘキシルホスフィン (7.5 mg、0.021 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (68 mg、0.71 mmol) のトルエン (1 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 80 °C で 24 時間攪拌した。

- 5 反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) に供して表題化合物 (184 mg、収率 71%) を得た。

10 非晶質。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.14 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.78 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.29-7.78 (14H, m)。

実施例 16

- [2-(4-アミノフェニル)-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]オキシ酢酸メチルエステル
- 15 [2-ブromo-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]オキシ酢酸メチルエステル (804 mg、1.60 mmol)、4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (460 mg、1.76 mmol)、炭酸ナトリウム (424 mg、4.00 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (37 mg、0.032 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (6 mL) および水 (3 mL) の懸濁液を窒素雰囲気下 85 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで洗浄、水層をろ過した。ろ液を 1 M 塩酸で中和し、テトラヒドロフランで3回、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解、飽和塩化ナトリウム水溶液で
- 20 洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をメタノール (4 mL) に溶解し、0.8 M 塩化水素/メタノール溶液 (4 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣にメタノールおよび酢酸エチルを加え、不溶物をろ過、減圧濃縮した。再度同様の操作を行って[2-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メト

キシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]オキシ酢酸塩酸塩を含む混合物を非晶質として得た。

これをメタノール (15 mL) に溶解し、氷冷下塩化チオニル (0.14 mL) をゆっくり滴下、室温で 48 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、炭酸水素ナトリウム

- 5 水および酢酸エチル懸濁液に滴下して中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1、2:1 の後 1:1) に供し、表題化合物 (447 mg、収率 54%) を得た。

非晶質。

- 10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (6H, s), 1.32 (6H, s), 2.32 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.70 (2H, br s), 3.77 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.71 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz)。

#### 実施例 17

- 15 N-[2'-ヒドロキシ-5'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド  
1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロ  
パノール (2.51 g、10.0 mmol) および 3-ブromo-4-ヒドロキシベンゾニトリル  
(1.98 g、10.0 mmol) のトルエン (10 mL) および酢酸 (5 mL) 懸濁液に濃硫酸 (1.5  
20 mL、28 mmol) を加え、85 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エ  
チルで洗浄した。有機層を 1 M 塩酸で抽出し、合わせた水層を氷冷下濃アンモニ  
ア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水  
溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (酢酸エチルの後酢酸エチル/メタノール 10:1) に供し、  
25 2-ブromo-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ  
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノールを含む混合物を非晶質として得た。  
これと 4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニ  
リド (1.69 g、6.47 mmol)、炭酸ナトリウム (1.43 g、13.5 mmol) およびテトラ

キス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (125 mg、0.108 mmol) を 1,2-ジメ  
トキシエタン (20 mL) および水 (10 mL) に懸濁し、窒素雰囲気下 85 °C で 16 時  
間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、ハイフロスーパーセル (商品名)  
を通してろ過、有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽  
5 和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。  
残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (994 mg、収率 21%) を  
得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.11 (6H, s), 1.23 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.39 (2H, s), 2.60  
(2H, s), 3.80 (3H, s), 6.79 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.14 (1H,  
10 dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.59  
(2H, d, J = 8.7 Hz), 9.79 (1H, s), 9.97 (1H, s)。

#### 実施例 18

[2-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ  
-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]オキシ酢酸エ  
15 チルエステル

N-[2'-ヒドロキシ-5'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル  
フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド (243  
mg、0.501 mmol) およびプロモ酢酸メチル (57 μL、0.60 mmol) の N,N-ジメチル  
ホルムアミド (0.5 mL) 溶液に炭酸カリウム (90 mg、0.65 mmol) を加え、室温で  
20 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離、水層を酢酸  
エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル  
-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (232 mg、収率 83%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.33 (2H, s), 2.68  
(2H, s), 3.77 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.87 (1H,  
25 d, J = 8.4 Hz), 7.30-7.37 (3H, m), 7.50-7.58 (4H, m)。

#### 実施例 19

[2-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ  
-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]オキシ酢酸

[2-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェニル]オキシ酢酸メチルエステル (120 mg, 0.216 mmol) のメタノール (0.5 mL) 懸濁液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (88  $\mu$ L, 0.44 mmol) を加え、室温で 35 分間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸 (0.44 mL, 0.44 mmol) を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウムを通して乾燥、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (101 mg, 収率 86%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.14 (6H, s), 1.23 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.37 (2H, s), 2.65 (2H, br s), 3.82 (3H, s), 4.77 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.51 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 9.99 (1H, s)。

## 実施例 20

N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド

1-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-ベンゾフラニル)-2-メチル-1-プロパノール (667 mg, 3.00 mmol) および 3-ブromoベンゾニトリル (546 mg, 3.00 mmol) のトルエン (2 mL) および酢酸 (1 mL) 溶液に濃硫酸 (0.48 mL, 9.0 mmol) を加え、85  $^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、氷冷下濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1) に供し、1-(3-ブromoフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリンを含む混合物を油状物として得た。

これと 4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (653 mg, 6.26 mmol)、炭酸ナトリウム (663 mg, 6.26 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (58 mg, 0.050 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (6 mL)、エタノール (3 mL) および水 (3 mL) の懸濁液を窒素雰囲気下 85  $^{\circ}\text{C}$  で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し

た。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥（酢酸エチルで溶出）、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲル（ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後 1:3）に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物（522 mg、収率 39%）を得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.43 (2H, t,  $J = 8.6$  Hz), 2.73 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.34 (2H, t,  $J = 8.6$  Hz), 6.63 (1H, s), 7.33 (1H, dt,  $J = 7.5, 1.4$  Hz), 7.44 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.49-7.60 (7H, m)。

#### 実施例 2 1

- N-[2-ブromo-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ  
10 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド  
N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ  
ソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド (1.64 g, 3.50 mmol)  
および N-ブromosクシンイミド (623 mg, 3.50 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 懸  
濁液に 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (12 mg, 0.073 mmol) を加え、2.5 時  
15 間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルを加え、残渣を少量のメタノールで溶解、  
合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和、有機層を分離、水層を酢  
酸エチルで抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 5:1、1:1 の後 1:3）に供し、ジエ  
チルエーテル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (243 mg、収率 13%) を得た。

- 20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.27 (3H, s), 2.71 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.38 (1H, dt,  $J = 7.8, 1.4$  Hz), 7.46 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.54-7.61 (3H, m), 7.64 (1H, br s), 7.79 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz)。

#### 実施例 2 2

- 25 N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ  
ソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]ベンゼンアセトアミド  
3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキ  
ノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン (171 mg, 0.401 mmol) およびトリエ

チルアミン (67  $\mu$ L, 0.48 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、氷冷下  
 フェニルアセチルクロリド (59  $\mu$ L, 0.45 mmol) を滴下し、同温で 10 分間攪拌  
 した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで  
 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウ  
 5 ムを通して乾燥、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表  
 題化合物 (198 mg、収率 91%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.76  
 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.18 (1H, br s), 7.32-7.59 (13H, m)。

### 実施例 2 3

10 N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-2-オキシドフ  
 ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド  
 N-[3'-(1,2,3,4,8,9-ヘキサヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ  
 [2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド (425 mg、  
 0.903 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液にタングステン(VI)酸ナトリウム二水和物  
 15 (60 mg、0.18 mmol) の水 (0.8 mL) 溶液を加えた。得られた溶液を氷冷し、30% 過  
 酸化水素水 (0.31 g、2.7 mmol) を滴下、室温で 15 時間攪拌した。得られた混合  
 物に 30% 過酸化水素水 (0.10 g、0.88 mmol) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反  
 応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、  
 減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物  
 20 (295 mg、収率 67%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, br s), 1.28 (3H, br s), 1.51 (3H, br s), 1.52 (3H,  
 br s), 2.01 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 2.05-2.14 (1H, m), 2.14 (3H, s), 3.06 (1H,  
 d,  $J = 15.6$  Hz), 3.13 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 3.92 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.36-7.41  
 (1H, m), 7.41-7.53 (5H, m), 7.56 (1H, dt,  $J = 7.7, 1.7$  Hz), 7.58-7.61 (1H,  
 25 m), 7.75 (1H, br s)。

### 実施例 2 4

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン  
 3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキ

ノリン塩酸塩 (516 mg, 1.50 mmol) を水 (5 mL) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和、ジイソプロピルエーテルで2回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄、減圧濃縮した。残渣をデカヒドロナフタレン (3 mL) に溶解し、10% パラジウム/炭素 (50% 含水晶) (0.10 g) を加え、窒素雰囲気下、180 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、触媒をろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (288 mg, 収率 63%) を得た。

融点 166-167 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (6H, s), 2.49 (2H, s), 4.04 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.37-7.50 (5H, m), 7.54 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 5.6 Hz)。

#### 実施例 25

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン

3,4,8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-3,8,8-トリメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン (0.81 g, 2.5 mmol) と 10% パラジウム/炭素 (0.94 g) のデカヒドロナフタレン (10 mL) の混合物を 200 °C で 19 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、2 M 塩酸水と酢酸エチルを加えた。水層を酢酸エチルで洗浄した後、8 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした。有機物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5:1 の後 2:1) で精製して、粗結晶を得た。得られた粗結晶をヘキサンのジエチルエーテルより再結晶し、表題化合物 (0.28 g, 収率 35%) を得た。

融点 141-142 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (6H, s), 2.43 (2H, s), 2.66 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.39-7.43 (6H, m)。

#### 実施例 26

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-

カルボン酸 メチルエステル

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (1.43 g, 3.91 mmol) のキシレン (10 mL) 懸濁液に 10% パラジウム/炭素 (50% 含水量) (0.30 g) を加え、窒素雰囲気下 7 時間加熱還流した。反応混合物にクロロホルムを加え、触媒をろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、結晶をろ取して表題化合物 (903 mg、収率 64%) を得た。

融点 225-227 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (6H, s), 2.45 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.23 (1H, s), 7.38-7.49 (5H, m), 8.50 (1H, s)。

実施例 27

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (922 mg, 2.54 mmol) のメタノール (5 mL) 懸濁液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 mL, 10 mmol) を加え、室温で 15 時間、80 °C で 5 分間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸 (10.0 mL, 10.0 mmol) を加え、析出した結晶をろ取、水およびジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (860 mg、収率 97%) を得た。

融点 256-258 °C (分解)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (6H, s), 2.51 (2H, s), 4.08 (3H, s), 7.27 (1H, s), 7.38-7.57 (5H, m), 8.53 (1H, s)。

実施例 28

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-

カルボキサミド

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 (1.06 g, 3.03 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩 (554 mg, 3.64 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液



に氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (756 mg、3.94 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶を 2 回行って表題化合物 (725 mg、収率 67%) を得た。

融点 232-238 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (6H, s), 2.49 (2H, s), 4.06 (3H, s), 5.56 (1H, br s), 7.23 (1H, s), 7.38-7.55 (5H, m), 8.00 (1H, br s), 8.51 (1H, s)。

#### 10 実施例 29

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-N,N,8,8-テトラメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボキサミド

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 (1.06 g、3.03 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (511 mg、3.34 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 懸濁液に 2 M ジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液 (1.8 mL、3.6 mmol) を加え、氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (756 mg、3.94 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後 1:3) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (915 mg、収率 80%) を得た。

融点 204-208 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (6H, s), 2.48 (2H, s), 3.13 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.35-7.50 (5H, m), 7.98 (1H, s)。

#### 実施例 30

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニル-N-(4-ピリジニル)フロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボキサミド

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 (364 mg, 1.04 mmol) に塩化チオニル (1 mL) をゆっくり加え、15 分間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンを加え、再度減圧濃縮し、残渣をトルエン (1 mL) に懸濁した。この懸濁液を 4-アミノピリジン (147 mg, 1.56 mmol) および炭酸水素ナトリウム (524 mg, 6.24 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) および水 (5 mL) 懸濁液に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1) に供し、クロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (108 mg, 収率 24%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (6H, s), 2.49 (2H, s), 4.08 (3H, s), 7.28 (1H, s), 7.41-7.59 (5H, m), 7.71 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.53 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.59 (1H, s), 10.28 (1H, br s)。

### 実施例 3 1

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタノール

3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタノール (351 mg, 1.04 mmol) のデカヒドロナフタレン (3 mL) 懸濁液に 10% パラジウム/炭素 (50% 含水品) (70 mg) を加え、窒素雰囲気下 180 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、触媒をろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1、1:1 の後 1:3) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (133 mg, 収率 38%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (6H, s), 2.46 (2H, s), 3.30-3.45 (1H, br), 4.03 (3H, s), 4.86 (2H, br s), 7.06 (1H, s), 7.37-7.51 (5H, m), 7.52 (1H, s)。

### (別途合成法)

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (1.82 g, 5.01 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL)

- 懸濁液に  $-10^{\circ}\text{C}$  で 70% ジヒドロビス(2-メトキシエトキシ)アルミン酸ナトリウム/トルエン溶液 (2.9 mL、10 mmol) を滴下し、同温で 20 分間攪拌した。反応混合物にメタノール (5 mL) および 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を滴下、室温に昇温させた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (1.41 g、収率 84%) を得た。

### 実施例 3 2

- N-エチル-N-[(8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]エタンアミン
- 10 8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタノール (336 mg、1.00 mmol) およびトリフェニルホスフィン (263 mg、1.00 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 懸濁液に、ジエチルアミン (0.21 mL、2.0 mmol) および四塩化炭素 (0.15 mL、1.6 mmol) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応混合物に 10% 酢酸水溶液およびジエチルエーテルを加え、水層を分離、有機層を 10% 酢酸水溶液で抽出した。合わせた水層を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (154 mg、収率 39%) を得た。

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.11 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.37 (6H, s), 2.44 (2H, s), 2.67 (4H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.89 (2H, s), 4.02 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.37-7.48 (5H, m), 7.73 (1H, s)。

### 実施例 3 3

- 3-(クロロメチル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩
- 25 8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタノール (2.47 g、7.36 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (25 mL) 溶液に塩化チオニル (5.4 mL、74 mmol) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、固体をジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (2.84 g、収率 99%) を得

た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (6H, s), 2.49 (2H, s), 4.14 (3H, s), 5.43 (2H, s), 7.31 (1H, s), 7.49–7.72 (5H, m), 8.10 (1H, s)。

#### 実施例 3 4

- 5 2-[(8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン  
3-(クロロメチル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ  
[2,3-h]イソキノリン塩酸塩 (2.60 g, 6.66 mmol) および臭化テトラブチルアンモ  
ニウム (215 mg, 0.667 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に炭酸  
10 カリウム (1.39 g, 10.1 mmol) およびフタルイミドカリウム (90%) (2.06 g, 10.0  
mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2  
回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルー  
ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (2.38 g、収率 77%) を得た。

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (6H, s), 2.43 (2H, s), 3.96 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.97  
15 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.35–7.48 (5H, m), 7.71–7.82 (2H, m), 7.88–7.97 (2H,  
m)。

#### 実施例 3 5

- 8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-  
メタンアミン  
20 2-[(8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリ  
ン-3-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (2.15 g, 4.63 mmol) の  
エタノール (25 mL) 懸濁液にヒドラジン-水和物 (0.52 mL, 11 mmol) を加え、  
2.5 時間加熱還流した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) を加  
え、水で希釈、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧  
25 濃縮した。残渣を酢酸エチルーヘキサンから結晶化させて表題化合物 (1.33 g、収  
率 86%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (6H, s), 2.44 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.06  
(1H, s), 7.35–7.49 (5H, m), 7.53 (1H, s)。

## 実施例 3 6

8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-N,N,8,8-テトラメチル-1-フェニルプロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタンアミン

- 8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルプロ[2,3-h]イソキノリン-3-  
5   メタンアミン (400 mg、1.20 mmol) のギ酸 (1.5 mL) 溶液に 37% ホルムアルデヒド水溶液 (0.20 mL、2.7 mmol) を滴下し、100 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (176 mg、収率 40%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (6H, s), 2.37 (6H, s), 2.44 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.02 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.35-7.47 (5H, m), 7.64 (1H, s)。

## 実施例 3 7

- 1-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルプロ  
15   [2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル  
3-(2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル)-2-[(トリフェニルホスホラニリデン)アミノ]-2-プロペン酸 メチルエステル (2.40 g、4.46 mmol) および 4-(アセチルアミノ)ベンズアルデヒド (1.09 g、6.68 mmol) のニトロベンゼン (40 mL) 溶液を窒素雰囲気下 170 °C で 23 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解、2 M 塩酸で 2 回抽出した。合わせた水層をジイソプロピルエーテルで洗浄、濃アンモニア水で中和、クロロホルム-メタノール混合液で 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させて表題化合物 (291 mg、収率 16%) を得た。

- 25   <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31 (6H, s), 2.10 (3H, s), 2.52 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.51 (1H, s), 10.31 (1H, s)。

## 実施例 3 8

1-(3-ブロモフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

2-アジド-3-[4-(3-ブロモベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-5-ベンゾフラニル]-2-プロペン酸 メチルエステル (878 mg, 1.81 mmol) のトルエン (18 mL) 溶液に亜リン酸トリエチル (0.34 mL, 2.0 mmol) を加え、室温で 3 時間、50 °C で 30 分間攪拌した。得られた混合物に亜リン酸トリエチル (0.10 mL, 0.58 mmol) を加え、50 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、クロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (614 mg, 収率 77%) を得た。

- 10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (6H, br s), 2.50 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.23 (1H, s), 7.25-7.37 (2H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 8.50 (1H, s)。

### 実施例 39

1-(3-アミノフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

- 15 1-(3-ブロモフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (664 mg, 1.50 mmol)、ベンゾフェノニミン (327 mg, 1.80 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム (14 mg, 0.015 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (28 mg, 0.045 mmol) およびナトリウム *tert*-ブトキシド (202 mg, 2.10 mmol) のトルエン (3 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 80 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。

- 25 残渣をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、2 M 塩酸 (1 mL) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 1 M 塩酸で抽出し、抽出液を濃アンモニア水で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄、減圧濃縮し、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (180 mg, 収率 32%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (3H, s), 1.43 (3H, s), 2.54 (1H, d, J = 16.3 Hz), 2.70 (1H, d, J = 16.3 Hz), 3.75 (2H, br s), 4.00 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.71-6.81 (3H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 8.48 (1H, s)。

#### 実施例 4 0

- 5 1-(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル
- 1-(3-ブロモフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (443 mg、1.00 mmol)、4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (263 mg、1.20 mmol)、炭酸
- 10 ナトリウム (159 mg、1.50 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (24 mg、0.021 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (4 mL) および水 (1.5 mL) の懸濁液を窒素雰囲気下 80 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の
- 15 後 1:2 で溶出)、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (317 mg、収率 70%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (3H, s), 1.39 (3H, s), 2.53 (2H, s), 3.74 (2H, br s), 4.01 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, dt, J = 7.3, 3.0 Hz), 7.42-7.51 (3H, m), 7.58 (1H, t, J = 3.0 Hz), 7.63 (1H, dt, J = 7.9, 3.0 Hz), 8.51 (1H, s)。

20

#### 実施例 4 1

- 1-[4'-(アセチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル
- 1-(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (200 mg、0.440 mmol)
- 25 のテトラヒドロフラン (1 mL) およびクロロホルム (3 mL) 溶液に水浴上でトリエチルアミン (80 μL、0.57 mmol) およびアセチルクロリド (38 μL、0.53 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

を加え、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (191 mg、収率 87%) を得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.45 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz), 2.58 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz), 4.00 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.24-7.63 (9H, m), 8.36 (1H, br s), 8.54 (1H, s)。

#### 実施例 4 2

- 10 1-(3-ブロモフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタノール

- 1-(3-ブロモフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (1.11 g、2.51 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 懸濁液に  $-5^\circ\text{C}$  で 70% ジヒドロピス(2-メトキシエトキシ)アルミン酸ナトリウム/トルエン溶液 (1.5 mL、5.3 mmol) を滴下、同温で 15 分間攪拌した。反応混合物にメタノール (2.5 mL) および 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 mL) を加え、室温に昇温した。得られた混合物に酢酸エチルを加え、水層を分離、有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1、1:1 の後 1:2) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (688 mg、収率 66%) を得た。

- 20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (3H, s), 1.42 (3H, s), 2.51 (2H, s), 3.25 (1H, t,  $J = 5.3$  Hz), 4.04 (3H, s), 4.86 (2H, d,  $J = 5.3$  Hz), 7.07 (1H, s), 7.33-7.40 (2H, m), 7.54-7.65 (3H, m)。

#### 実施例 4 3

- 25 1-(3-ブロモフェニル)-3-(クロロメチル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩

1-(3-ブロモフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタノール (4.74 g、11.4 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (35 mL) 懸濁液に水浴上で塩化チオニル (4.2 mL、58 mmol) を滴下、室温で 50 分間攪拌し



た。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を 1,2-ジクロロエタノージエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (5.27 g、収率 99%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.44 (1H, d, J = 16.5 Hz), 2.63 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.16 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.45-7.67 (3H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 8.14 (1H, s)。

#### 実施例 4 4

2-[[1-(3-ブロモフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル]メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン  
1-(3-ブロモフェニル)-3-(クロロメチル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチル-1-フェニルフロ[2,3-h]イソキノリン塩酸塩 (5.02 g、10.7 mmol) および臭化テトラブチルアンモニウム (345 mg、1.07 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.22 g、16.1 mmol) およびフタルイミドカリウム (90%) (3.31 g、16.1 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出) 減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 2:1) に供し、アセトノージエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (4.27 g、収率 73%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (6H, br s), 2.48 (2H, s), 3.97 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.28-7.44 (3H, m), 7.55-7.63 (2H, m), 7.72-7.82 (2H, m), 7.88-7.98 (2H, m)。

#### 実施例 4 5

1-(3-ブロモフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタンアミン  
2-[[1-(3-ブロモフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル]メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (4.69 g、8.63 mmol) のエタノール (50 mL) 懸濁液にヒドラジン-水和物 (0.97 mL、20 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を

加え、水で希釈、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルの後酢酸エチル/メタノール 10:1）に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物（2.70 g、収率 76%）を得た。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (6H, br s), 2.49 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.28-7.39 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.56-7.63 (2H, m)。

#### 実施例 4 6

[[1-(3-プロモフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル]メチル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル

- 10 1-(3-プロモフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-メタンアミン (2.28 g、5.52 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.33 g、6.09 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 溶液の約半量を加え、室温に昇温、発泡後、残りの溶液を加えた。得られた混合物を室温で5分間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて
- 15 表題化合物 (2.74 g、収率 97%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (6H, br s), 1.47 (9H, s), 2.49 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.53 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 5.30-5.50 (1H, br), 7.06 (1H, s), 7.32-7.40 (2H, m), 7.52-7.65 (3H, m)。

#### 実施例 4 7

- 20 [[1-(3-アミノフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル]メチル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル
- [[1-(3-プロモフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル]メチル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル (2.60 g、5.06 mmol)、ベンゾフェノンイミン (1.10 g、6.07 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム (116 mg、0.127 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル (237 mg、0.381 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (681 mg、7.09 mmol) のトルエン (10 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 80 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層
- 25

を水で洗浄、ろ過、減圧濃縮した。

残渣をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、氷冷下 1 M 塩酸 (10 mL) を加え、同温で 40 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄、減圧濃縮した。

- 5 残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:1) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (1.28 g、収率 56%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (3H, br s), 1.40 (3H, br s), 1.47 (9H, s), 2.52 (1H, d, J = 16.3 Hz), 2.66 (1H, d, J = 16.3 Hz), 3.76 (2H, br s), 4.02 (3H, s), 4.52  
10 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.35-5.53 (1H, br), 6.70-6.81 (3H, m), 7.04 (1H, s), 7.18-7.28 (1H, m), 7.51 (1H, s)。

#### 実施例 48

- [[4-[[[3-[3-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]フェニル]アミノ]カルボニル]フェニル]メチル]ホスホン酸 ジエチルエステル

- [[1-(3-アミノフェニル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-イル]メチル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル (1.00 g、2.22 mmol)、4-[(ジエトキシホスフィニル)メチル]安息香酸 (666 mg、2.45 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (375 mg、2.45 mmol) の  
20 N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (554 mg、2.89 mmol) およびトリエチルアミン (0.35 mL、2.5 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回  
25 洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後酢酸エチル) に供し、表題化合物 (1.49 g、収率 95%) を得た。

非晶質。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.39 (3H, br s), 1.40 (3H, br s),

1.42 (9H, s), 2.56 (1H, d, J = 16.3 Hz), 2.65 (1H, d, J = 16.3 Hz), 2.20 (2H, d, J = 22.0 Hz), 3.93-4.10 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.38-5.51 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35-7.50 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.62 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.80-7.92 (3H, m), 8.25 (1H, br s)。

#### 5 実施例 49

[[4-[[[3-[3-(アミノメチル)-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]フェニル]アミノ]カルボニル]フェニル]メチル]ホスホン酸 ジエチルエステル

- [[4-[[[3-[3-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル]フェニル]アミノ]カルボニル]フェニル]メチル]ホスホン酸 ジエチルエステル (1.05 g, 1.49 mmol) のエタノール (5 mL) および酢酸エチル (20 mL) 溶液に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.1 mL) を加え、3 時間加熱還流した。得られた混合物に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.4 mL) を加え、さらに 4 時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール 10:1) に供し、酢酸エチルーヘキサンから結晶化させて表題化合物 (718 mg、収率 80%) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (6H, s), 1.39 (3H, s), 1.41 (3H, s), 2.62 (2H, s), 3.21 (2H, d, J = 22.0 Hz), 3.94-4.10 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.14-7.21 (1H, m), 7.37-7.51 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.65 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.79-7.91 (3H, m), 8.10 (1H, br s)。

#### 実施例 50

- 4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸 メチルエステル
- 2-ヨード-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ

- [2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (182 mg, 0.350 mmol)、4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (183 mg, 0.701 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (25 mg, 0.036 mmol) および炭酸セシウム (228 mg, 0.700 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:1) に供し、メタノール-ジエチルエーテルから再結晶して表題化合物 (113 mg、収率 61%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.14 (6H, s), 1.22 (6H, s), 2.06 (3H, s), 2.31 (2H, s), 2.64 (2H, s), 3.64 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.7 Hz), 10.03 (1H, br s)。

#### 15 実施例 5 1

4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

- 4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸 メチルエステル (1.12 g, 2.13 mmol) のメタノール (10 mL) 懸濁液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.86 mL, 4.3 mmol) を加え、65 °C で 1 時間攪拌後、2.5 時間加熱還流した。得られた混合物に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.22 mL, 1.1 mmol) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応混合物に氷冷下、1 M 塩酸 (5.4 mL) を加え、析出した結晶をろ取、冷水で洗浄して表題化合物 (884 mg、収率 81%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.14 (6H, s), 1.22 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.32 (2H, s), 2.63 (2H, s), 3.80 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.3 Hz),

7.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 10.00 (1H, s), 12.70-13.00 (1H, br)。

#### 実施例 5 2

- 4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ  
チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド
- 5 4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ  
チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸 (692  
mg, 1.35 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・アンモニウム塩 (216 mg,  
1.42 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸  
塩 (285 mg, 1.49 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、この
- 10 混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ過、  
水およびジエチルエーテルで洗浄した。

ろ液を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。  
残渣と上記で得られた固体を合わせてメタノール-ジエチルエーテルから再結晶  
して表題化合物 (496 mg、収率 72%) を得た。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.36 (2H, s),  
2.63 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.33 (2H,  
d, J = 8.6 Hz), 7.33-7.37 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.46 (1H,  
d, J = 8.0 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, br s), 10.01 (1H, s)。

#### 実施例 5 3

- 20 4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ  
チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド塩  
酸塩
- 4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ  
チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド
- 25 (67 mg, 0.13 mmol) のメタノール (1 mL) 懸濁液に 1.3 M 塩化水素/メタノール  
溶液 (0.15 mL, 0.20 mmol) を加えて攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮して表  
題化合物 (71 mg、定量的) を得た。

非晶質。

- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.23 (3H, br s), 1.29 (3H, br s), 1.42 (3H, br s), 1.47 (3H, br s), 2.06 (3H, s), 2.29 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.34-2.44 (1H, m), 3.12 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.20 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.94 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.559 (1H, br s), 7.561 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.60-7.66 (4H, m), 7.81 (1H, br s), 10.09 (1H, br s), 12.50-12.65 (1H, br).

#### 実施例 5 4

- N-[2'-シアノ-5'-(テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチル-3,4,8,9 フロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド  
4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ  
チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド  
(435 mg, 0.850 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol) のテトラ  
ヒドロフラン (2 mL) 懸濁液に、氷冷下トリフルオロ酢酸無水物 (0.14 mL, 0.99  
mmol) を滴下、同温で 1.5 時間攪拌した。得られた混合物にトリエチルアミン  
(0.14 mL, 1.0 mmol) およびトリフルオロ酢酸無水物 (0.14 mL, 0.99 mmol) を  
滴下し、氷冷下で 2 時間、室温で 4.5 時間攪拌した。反応混合物に水と 1 M 水  
酸化ナトリウム水溶液 (3 mL, 3 mmol) を加え、5 分間攪拌し、酢酸エチルで 2  
回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に供し、酢酸エチル-ジエチル  
エーテルから結晶化させて表題化合物 (300 mg、収率 72%) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (6H, s), 1.35 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.37 (1H, br s), 7.48 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz), 7.49-7.55 (3H, m), 7.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.9 Hz)。

#### 実施例 5 5

- 4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメ  
チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸 メチル  
エステル  
2-ヨード-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ

[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (1.56 g, 3.00 mmol)、  
 4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド  
 (1.33 g, 5.09 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)  
 (211 mg, 0.302 mmol) および炭酸セシウム (1.96 g, 6.02 mmol) の N,N-ジメチ  
 5 ルホルムアミド (9 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 80 °C で 3.5 時間攪拌した。反応  
 混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。  
 合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-  
 塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣をシリ  
 カゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1、1:1、酢酸エチル  
 10 の後、酢酸エチル/メタノール 10:1) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルか  
 ら結晶化させて表題化合物 (1.00 g、収率 63%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (6H, s), 1.33 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.35 (2H, s), 3.64  
 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz),  
 7.31 (1H, br s), 7.42 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz),  
 15 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.9 Hz)。

#### 実施例 5 6

4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメ  
 チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸  
 4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメ  
 20 チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸 メチル  
 エステル (790 mg, 1.50 mmol) のメタノール (5 mL) 懸濁液に 5 M 水酸化ナト  
 リウム水溶液 (0.78 mL, 3.9 mmol) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応混合物  
 を氷冷し、1 M 塩酸 (3.9 mL) を加え、析出した結晶をろ取、水洗して表題化合  
 物 (709 mg、収率 92%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.19 (6H, s), 1.22 (6H, s), 2.06 (3H, s), 2.34 (2H, s),  
 3.52 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H,  
 d, J = 1.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz),  
 7.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.03 (1H, s), 12.70-12.97 (1H, br)。



## 実施例 5 7

4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸塩酸塩  
 4'-(アセチルアミノ)-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメ  
 5 チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸 (708 mg, 1.38 mmol) のメタノール (7 mL) およびクロロホルム (3 mL) 懸濁液に 1.3 M 塩化水素/メタノール溶液 (1.6 mL, 2.1 mmol) を加え、減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (715 mg, 収率 94%) を得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.22 (3H, br s), 1.30 (3H, br s), 1.33 (3H, br s), 1.38 (3H, br s), 2.07 (3H, s), 2.25-2.50 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00 (3H, s), 7.16 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.72 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.13 (1H, br s)。

## 実施例 5 8

15 4'-[(メチルアミノ)カルボニル]-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸 メチルエステル  
 2-ヨード-4-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)安息香酸 メチルエステル (520 mg, 1.00 mmol)、  
 20 N-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド (314 mg, 1.20 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (70 mg, 0.10 mmol) および炭酸セシウム (652 mg, 2.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3.5 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 100 °C で 4 時間攪拌した。  
 反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水およ  
 25 び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1 の後 1:3) に供し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (429 mg, 収率 81%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (6H, s), 1.34 (6H, s), 2.35 (2H, s), 3.04 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.65 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.16-6.26 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

## 5 実施例 59

4'-[(メチルアミノ)カルボニル]-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

4'-[(メチルアミノ)カルボニル]-5-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸 メチルエステル (264 mg, 0.501 mmol) のメタノール (1 mL) 懸濁液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.26 mL, 1.3 mmol) を加え、100 °C で 50 分間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸 (1.3 mL, 1.3 mmol) を加え、析出した結晶をろ取、水洗して表題化合物 (236 mg、収率 92%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.19 (6H, s), 1.23 (6H, s), 2.34 (2H, s), 2.80 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.52 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.857 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.862 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.74 (1H, q, J = 4.5 Hz), 12.98 (1H, br s)。

## 20 実施例 60

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-オール

1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (829 mg, 2.00 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (484 mg, 2.20 mmol)、炭酸ナトリウム (276 mg, 2.60 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (47 mg, 0.041 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (4 mL)、エタノール (2 mL) および水 (2 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 85 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物

に水を加え、酢酸エチルおよびクロロホルムで抽出した。合わせた有機層にメタノールおよびクロロホルムを加え、加熱後不溶物をろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥（酢酸エチルで溶出）、減圧濃縮した。

- 5 残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物（755 mg、収率 88%）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (6H, s), 1.36 (3H, br s), 1.64 (3H, br s), 2.25 (2H, s), 2.76 (2H, br s), 3.94 (3H, s), 6.64 (1H, s), 6.70 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.16–7.25 (3H, m), 7.33–7.40 (1H, m), 7.46–7.52 (2H, m)。

#### 10 実施例 6 1

[[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ]酢酸 メチルエステル

3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-オール (641 mg, 1.50 mmol) およびプロ

- 15 モ酢酸メチル (0.17 mL, 1.8 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に炭酸カリウム (270 mg, 1.95 mmol) を加え、室温で 76 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮して表題化合物 (729 mg、収率 97%) を得た。

非晶質。

- 20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.70 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.95 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.32 (1H, dt,  $J = 7.5, 1.4$  Hz), 7.42 (1H, td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz), 7.50–7.57 (4H, m)。

#### 実施例 6 2

- 25 [[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ]酢酸

[[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ]酢酸 メチルエステル

(700 mg, 1.40 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.70 mL, 3.5 mmol) を加え、80 °C で 15 分間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1 M 塩酸 (3.5 mL, 3.5 mmol) を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減  
5 圧濃縮して表題化合物 (640 mg、収率 94%) を得た。

非晶質。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.19 (12H, s), 2.26 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.00 (2H, s, J = 8.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72  
10 (1H, d, J = 7.8 Hz), 12.70-13.30 (1H, br)。

### 実施例 6 3

N-メチル-2-[[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ  
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ]アセトアミ  
ド  
15 [[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イ  
ソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ]酢酸 (270 mg, 0.556  
mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (94 mg, 0.61 mmol) およ  
び 40% メチルアミン/メタノール溶液 (86 mg, 1.1 mmol) の N,N-ジメチルホル  
ムアミド (1.5 mL) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ  
20 ミド塩酸塩 (139 mg, 0.725 mmol) を加え、室温で 68 時間攪拌した。反応混合  
物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。  
合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-  
塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を酢酸  
エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (155 mg、収率 56%) を得た。  
25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (6H, s), 1.29 (6H, s), 2.25 (2H, s), 2.70 (2H, s), 2.92  
(3H, d, J = 4.8 Hz), 3.92 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.52-6.66 (1H, m), 6.61 (1H,  
s), 6.96 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, dt, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.39-7.46 (1H,  
m), 7.52-7.58 (4H, m)。

## 実施例 6 4

4-(アセチルアミノ)-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸 メチルエステル

- 5 5-(アセチルアミノ)-2-ブロモ安息香酸 メチルエステル (3.40 g, 12.5 mmol)、トリエチルアミン (5.3 mL, 38 mmol)、ヨウ化テトラエチルアンモニウム (321 mg, 1.25 mmol) および [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン錯体 (1.02 g, 1.25 mmol) の 1,4-ジオキササン (30 mL) 懸濁液に 4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (4.6 mL, 32 mmol) を滴下し、窒素雰囲気下 85 °C で 21 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:1) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて
- 15 5-(アセチルアミノ)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 メチルエステルを含む混合物 (1.64 g) を得た。

- この混合物 (1.00 g) と、1-(3-ブロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン (663 mg, 1.60 mmol)、炭酸ナトリウム (424 mg, 4.00 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (185 mg, 0.160 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (8 mL) および水 (4 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 85 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 2:1 の後 1:2) に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (264 mg, 収率 31%) を得た。
- 25

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (6H, br s), 1.33 (6H, s), 2.07 (3H, s), 2.36 (2H, br s), 2.73 (2H, s), 3.62 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.17 (1H, d, J

= 8.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 1.4 Hz), 7.25-7.33 (2H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.26 (1H, br s)。

#### 実施例 6 5

4-(アセチルアミノ)-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメ  
5 チルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

実施例 6 4 において、反応後の水層を合わせ、5 M 塩酸で弱酸性にし、飽和炭酸  
水素ナトリウム水溶液で中和、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を  
飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-シリカゲルを通して乾燥  
(クロロホルムの後クロロホルム/メタノール 5:1 で溶出)、減圧濃縮した。残渣  
10 をメタノールに溶解し、活性炭処理、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をメタ  
ノール-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物 (134 mg, 収率 16%) を  
得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.14 (6H, s), 1.19 (6H, s), 2.07 (3H, s), 2.26 (2H, s),  
2.64 (2H, s), 3.79 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.19 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.25-7.32  
15 (3H, s), 7.40 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 8.00 (1H,  
d, J = 2.2 Hz), 10.16 (1H, s)。

#### 実施例 6 6

N-[4'-アミノ-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフ  
ロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド  
20 4-ブromo-2-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ  
[2,3-h]イソキノリン-1-イル)ベンゼンアミン (215 mg, 0.501 mmol)、  
4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド  
(157 mg, 0.601 mmol)、炭酸ナトリウム (133 mg, 1.25 mmol) およびテトラキ  
ス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (29 mg, 0.025 mmol) の 1,2-ジメト  
25 キシエタン (1.5 mL)、エタノール (0.7 mL) および水 (0.7 mL) 懸濁液を窒素雰  
囲気下 85 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽  
出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナト  
リウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残

渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 1:5 の後酢酸エチル）に供し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化させて表題化合物（89 mg、収率 37%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.11 (3H, br s), 1.26 (3H, br s), 1.30 (3H, br s), 1.44 (3H, br s), 2.17 (3H, s), 2.30-2.46 (2H, m), 2.58 (1H, br d, J = 15.0 Hz), 2.80 (1H, br d, J = 15.0 Hz), 3.92 (3H, s), 4.56 (2H, br s), 6.59 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (1H, br s), 7.23 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.7 Hz)。

#### 実施例 67

10 N-[3'-[5-(シアノメチル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド  
1-(3-プロモフェニル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-5-アセトニトリル (1.05 g, 2.32 mmol)、  
4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド  
15 (665 mg, 2.55 mmol)、炭酸ナトリウム (614 mg, 5.79 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (134 mg, 0.116 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (8 mL) および水 (4 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 85 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥（酢酸エチルで溶出）、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 5:1、2:1 の後 1:1）に供して表題化合物 (1.07 g、収率 91%) を得た。

非晶質。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (6H, s), 1.31 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.21 (2H, s), 2.71 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.04 (3H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.44 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.45-7.62 (7H, m)。

#### 実施例 68

1-(4'-アミノ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ

-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-5-酢酸 エチルエステル

N-[3'-[5-(シアノメチル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-1-イル][1, 1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド (992 mg, 1.95 mmol) のエタノール (8 mL) 溶液に濃硫酸 (0.42 mL, 7.9 mmol) を

- 5 滴下し、117 時間加熱還流した。反応混合物に氷水を加え、炭酸水素ナトリウム (2.0 g, 24 mmol) の酢酸エチル懸濁液に滴下、水で希釈し酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム-塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。残渣をエタノール (8 mL) に溶解し、濃硫酸 (0.83 mL, 16 mmol) を滴下し、48 時間
- 10 加熱還流した。反応混合物に氷水を加え、炭酸水素ナトリウム (4.0 g, 48 mmol) の酢酸エチル懸濁液に滴下、水で希釈し酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:1 の後 1:1) に供して表題化合物 (778 mg、収率 78%) を得た。

- 15 非晶質。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.31 (3H, m), 1.25 (6H, s), 1.26 (6H, s), 2.20 (2H, s), 2.61 (2H, s), 3.74 (4H, s), 3.92 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 6.2 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, dt, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.37-7.44 (1H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52-7.58 (2H, m)。

- 20 実施例 6 9

1-[4'-(アセチルアミノ)[1, 1'-ビフェニル]-3-イル]-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-5-酢酸 エチルエステル

- 1-(4'-アミノ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3, 4, 8, 9-テトラヒドロ-6-メトキシ
- 25 -3, 3, 8, 8-テトラメチルフロ[2, 3-h]イソキノリン-5-酢酸 エチルエステル (648 mg, 1.26 mmol) およびトリエチルアミン (0.21 mL, 1.5 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液に氷冷下アセチルクロリド (0.10 mL, 1.4 mmol) を滴下し、同温で 10 分間攪拌した。反応混合物に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液



を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮して表題化合物 (683 mg、収率 98%) を得た。

非晶質。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (12H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.15 (3H, s), 2.20  
5 (2H, s), 2.62 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz),  
7.29-7.34 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.47-7.58 (6H, m), 7.62 (1H,  
br s)。

#### 実施例 7 0

1-[4'-(アセチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-  
10 メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-5-酢酸

1-[4'-(アセチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]-3,4,8,9-テトラヒドロ-6-  
メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-5-酢酸 エチルエステ  
ル (538 mg, 0.970 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水  
溶液 (0.48 mL, 2.4 mmol) を加え、45 分間加熱還流した。反応混合物に水を加  
15 え、ジエチルエーテルで洗浄、有機層を水で3回抽出した。合わせた水層に 1 M 塩  
酸 (2.4 mL, 2.4 mmol) を加え、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層  
を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮  
して表題化合物 (393 mg、収率 77%) を得た。

非晶質。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.14 (6H, s), 1.22 (6H, s), 2.06 (3H, s), 2.24 (2H, s),  
2.55 (2H, br s), 3.63 (2H, s), 3.80 (3H, s), 7.28 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47  
(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.67 (2H, d,  
J = 9.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.04 (1H, s), 12.32 (1H, s)。

#### 実施例 7 1

1-[4'-(アセチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ  
-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸

1-[4'-(アセチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ  
-8,8-ジメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (75 mg,

0.15 mmol) のメタノール (0.3 mL) 懸濁液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (76  $\mu$  L, 0.38 mmol) を加え、80  $^{\circ}$ C で 40 分間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸 (0.38 mL, 0.38 mmol) を加え、析出物をろ取、水洗して表題化合物 (56 mg、収率 77%) を得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.27 (3H, s), 1.31 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.22-2.60 (2H, m), 3.98 (3H, s), 7.38 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.65-7.74 (5H, m), 7.80-7.84 (1H, m), 8.56 (1H, s), 10.06 (1H, s)。

#### 実施例 7 2

- 10 N-[5'-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2'-ヒドロキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド 2-ブromo-4-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)フェノール (1.01 g, 2.27 mmol)、4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アセトアニリド (712 mg, 2.73 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (52 mg, 0.0454 mmol)、
- 15 炭酸ナトリウム (313 mg, 2.95 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (5 mL) および水 (2.5 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下 80  $^{\circ}$ C で 15 時間攪拌した。冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 50:1
- 20 の後 10:1) に供し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化させて表題化合物 (422 mg、収率 37%) を得た。

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.46 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.13 (3H, s), 2.33 (2H, s), 2.68 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 6.59 (1H, s), 6.70 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz), 7.26-7.35 (5H, m),
- 25 8.20 (1H, s)。

#### 実施例 7 3

[[4'-(アセチルアミノ)-5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]オキシ]酢

酸 1,1-ジメチルエチルエステル

N-[5'-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)-2'-ヒドロキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド (340 mg, 0.682 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にプロモ酢酸 tert-ブチル (0.11 mL, 0.750 mmol) および炭酸カリウム (104 mg, 0.750 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、表題化合物 (468 mg、定量的) を得た。

非晶質。

- 10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (6H, s), 1.32 (6H, s), 1.47 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.48 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.33 (2H, s), 2.71 (2H, s), 4.19 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.52 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.54 (4H, s), 7.65 (1H, br s)。

実施例 7 4

- 15 [[4'-(アセチルアミノ)-5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]オキシ]酢酸塩酸塩

[[4'-(アセチルアミノ)-5-(6-エトキシ-3,4,8,9-テトラヒドロ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]オキシ]酢

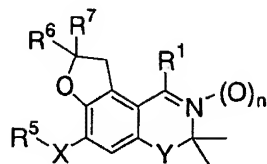
- 20 酸 1,1-ジメチルエチルエステル (410 mg, 0.669 mmol) の 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (3 mL) を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、5 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性にした。酢酸エチル-ジエチルエーテルで洗浄し、5 M 塩酸で酸性にして減圧濃縮した。残渣にメタノールを加え、不溶物をろ過によって除去し、ろ液を減圧濃縮した。同様の操作を 3 回繰り返
- 25 返し、ジエチルエーテルを用いて粉末化した。得られた粉末に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.5 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 (468 mg、収率 44%) を得た。

非晶質。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.27-1.41 (15H, m), 2.06 (3H, s), 2.40 (2H, s), 3.09 (2H, s), 4.22 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 4.92 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.22 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.50-7.69 (6H, m), 10.12 (1H, s), 12.28 (1H, br s)。

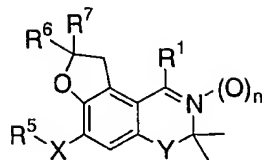
上記の実施例 9 ～ 74 で合成された化合物を以下の表 42 ～ 48 に示す。

〔表 4 2〕



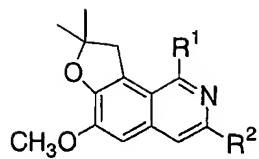
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	X	Y	n	付加物
9		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	-CH <sub>2</sub> -	0	-
10		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	S	-CH <sub>2</sub> -	0	-
11		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	-CH <sub>2</sub> -	0	-
12		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	-CH(OCH <sub>3</sub> )-	0	-
13		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	-CH(OH)-	0	-
14		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	-C(=O)-	0	-
15		-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	結合手	-CH <sub>2</sub> -	0	-
16		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	-CH <sub>2</sub> -	0	-

〔表 4 3〕



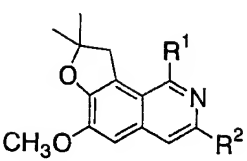
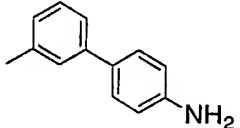
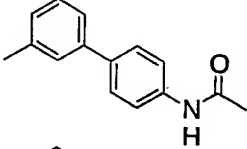
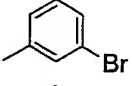
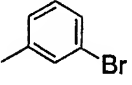
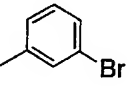
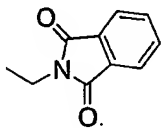
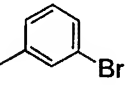
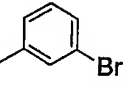
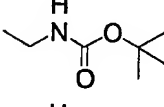
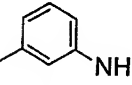
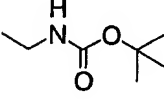
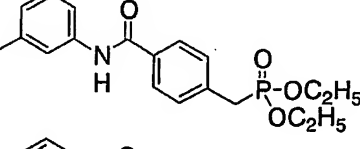
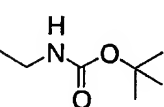
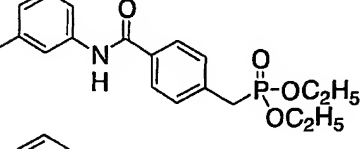
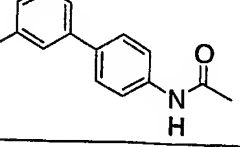
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	X	Y	n	付加物
17		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	-CH <sub>2</sub> -	0	-
18		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	-CH <sub>2</sub> -	0	-
19		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	-CH <sub>2</sub> -	0	-
20		-CH <sub>3</sub>	-H	-H	O	-CH <sub>2</sub> -	0	-
21		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	-CH <sub>2</sub> -	0	-
22		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	-CH <sub>2</sub> -	0	-
23		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	O	-CH <sub>2</sub> -	1	-

〔表 4 4〕



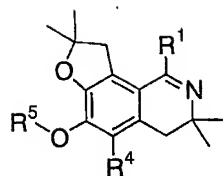
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	付加物	実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	付加物
24		-H	-	32		-CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-
25		-CH <sub>3</sub>	-	33		-CH <sub>2</sub> Cl	HCl
26		-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	34			-
27		-CO <sub>2</sub> H	-	35		-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-
28		-CONH <sub>2</sub>	-	36		-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-
29		-CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	37		-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-
30			-	38		-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-
31		-CH <sub>2</sub> OH	-	39		-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-

〔表 4 5〕

			
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	付加物
40		-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-
41		-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-
42		-CH <sub>2</sub> OH	-
43		-CH <sub>2</sub> Cl	HCl
44			-
45		-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-
46			-
47			-
48			-
49		-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-
71		-CO <sub>2</sub> H	-

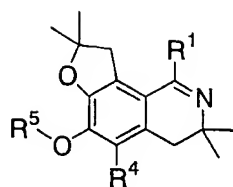


[表 4 6]



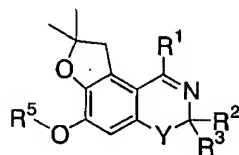
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	付加物
50		-H	-CH <sub>3</sub>	-
51		-H	-CH <sub>3</sub>	-
52		-H	-CH <sub>3</sub>	-
53		-H	-CH <sub>3</sub>	HCl
54		-H	-CH <sub>3</sub>	-
60		-H	-CH <sub>3</sub>	-
61		-H	-CH <sub>3</sub>	-
62		-H	-CH <sub>3</sub>	-
63		-H	-CH <sub>3</sub>	-

〔表 4 7〕



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	付加物
64		-H	-CH <sub>3</sub>	-
65		-H	-CH <sub>3</sub>	-
66		-H	-CH <sub>3</sub>	-
67		-CH <sub>2</sub> CN	-CH <sub>3</sub>	-
68		-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
69		-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
70		-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>3</sub>	-

〔表 4 8〕



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	付加物
55		-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	-
56		-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	-
57		-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	HCl
58		-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	-
59		-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	-
72		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-
73		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-
74		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -	HCl

## 試験例 1

## (1) Tat および Rev 発現ベクターの構築

RNAzol B (TEL-TEST) を用いて抽出した HIV-1 JR-FL 株感染細胞の全 RNA を鋳型にランダムな 6 塩基からなるオリゴ DNA (GIBCO BRL) をプライマーにして逆転写反応を行い 1st strand cDNA を合成した。逆転写反応には Superscript First-strand Synthesis System for RT-PCR kit (GIBCO BRL) を使用した。その 1st strand cDNA を鋳型に PCR を行い tat, rev の cDNA を増幅した。PCR は GeneAmp PCR system 2400 (Applied Biosystems) を使用して 94℃で 2 分間処理した後、94℃で 1 分間、60℃で 1 分間、72℃で 2 分間の反応を 30 サイクル行い、最後に 72℃で 5 分間反応させた。酵素は TAKARA ExTaq (宝酒造) を使用し、tat のクローニングにはプライマーセット 5' - ccgaattcatggagccagtagatcctagc -3' (プライマー 1、配列番号：1) と 5' - caggatccctatctcttagttcctgactc -3' (プライマー 2、配列番号：2) を、rev のクローニングにはプライマーセット 5' - ccgaattcatggcaggaagaagcggagac -3' (プライマー 3、配列番号：3) と 5' - caggatccctatagcaaagccctttccaagccctg -3' (プライマー 4、配列番号：4) を使用した。プライマー配列は登録されている HIV-1 JR-FL の塩基配列 (Genbank 登録番号：U63632) を参考に決定した。増幅した配列をアガロースゲル電気泳動し、約 0.5kb の DNA 断片を回収した。その後、断片を制限酵素 EcoRI (宝酒造) と制限酵素 BamHI (宝酒造) で消化して、pBluescript ベクター (Stratagene) の EcoRI/BamHI 部位に組み込んだ後大腸菌 HB101 のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミド pBS-tat および pBS-rev を得た。pBS-tat および pBS-rev のシーケンスを確認した後、制限酵素 EcoRI と制限酵素 BamHI で消化してその断片を pSG5 ベクター (Stratagene) の EcoRI/BamHI 部位に組み込んで、プラスミド pSG5-tat および pSG5-rev を得た。

## 25 (2) Env 発現ベクターの構築

DNA エクストラクターキット (和光純薬) を用いて抽出した HIV-1 JR-FL 株感染細胞のゲノム DNA を鋳型に PCR を行い env の cDNA を増幅した。PCR は GeneAmp PCR system 2400 (Applied Biosystems) を使用して 94℃で 2 分間処理した後、94℃で

1 分間、60℃で1分間、72℃で2分間の反応を30サイクル行い、最後に72℃で5分間反応させた。酵素はTAKARA ExTaq（宝酒造）を使用し、プライマーセット 5' - ccgaattcatgagagtgaaggggacaggaagagt -3'（プライマー5、配列番号：5）と 5' - caggatccttatagcaaagccctttccaagccctg -3'（プライマー6、配列番号：6）  
5 を使用した。プライマー配列は登録されている HIV-1 JR-FL の塩基配列（Genbank 登録番号:U63632）を参考に決定した。増幅した配列をアガロースゲル電気泳動し、約 2.6kb の DNA 断片を回収した。その後、断片を制限酵素 EcoRI（宝酒造）と制限酵素 BamHI（宝酒造）で消化して、pSG322 ベクターの EcoRI/BamHI 部位に組み込んだ後大腸菌 HB101 のコンピテントセル（宝酒造）を形質転換することでプラスミド pSG322-env を得た。pSG322 ベクターは pSG5 ベクター（Stratagene）に pBR322（宝酒造）の複製起点を組み込むことによって作製した。  
10

### （3）レポーター細胞の作製

まず、pGL3-BasicVector（Promega）の BamHI 部位と SalI 部位との間にネオマイシン耐性遺伝子を導入した pGL3-Basic neo を作製した。

15 次に、HIV-1 の LTR 配列約 220 bp を pGL3-Basic neo の XhoI と HindIII 部位間に連結し、大腸菌 JM109 のコンピテントセル（宝酒造）を形質転換することでプラスミド pLTR-Luc を得た。

また、pMSRα neo（W000/44756、特開 2000-281685）より作製した pMSRα puro の MluI 部位と NotI 部位の間に、pCKR5（W099/32100、特開 2000-128782）より PCR  
20 で増幅して得た CCR5 遺伝子を連結し、大腸菌 JM109 のコンピテントセル（宝酒造）を形質転換することでプラスミド pMSRα puro-CCR5 を得た。

急性リンパ芽球性白血病細胞である MOLT-4（ATCC）をセルカルチャーフラスコ 150 cm<sup>2</sup>（コースター）で培養し、PBS で1回洗浄後、PBS で懸濁した。Cuvette（0.4cm electrode gap, Bio-Rad, #165-2088）内に 1×10<sup>7</sup>cells の MOLT-4 と 10 μg の  
25 pLTR-Luc とを混和し、エレクトロポレーション（Bio-Rad Gene-Pulser, 電圧 0.25 kV、キャパシタンス 960 μF）で DNA を導入した。その後、選択培地（10%FCS, 500 μg/mL ジェネティシン（GIBCO BRL）を含む RPMI 1640 培地）にて培養し、ジェネティシン耐性株の取得した。これらのジェネティシン耐性株を 100 nM ホルボ

ールミリステートアセテート(和光純薬)を含む選択培地にて 20 時間刺激したのち、ピッカージーン 2.0 (和光純薬)を添加し、マルチラベルカウンター (ARVO SX, ワラックベルトールドジャパン)で測定して、発光量の高い MOLT-4/LTR-luc を得た。

- 次に、この MOLT-4/LTR-luc をセルカルチャーフラスコ 150 cm<sup>2</sup> (コースター)で培養し、PBS で 1 回洗浄後、PBS で懸濁した。Cuvette (0.4cm electrode gap, Bio-Rad, #165-2088)内に  $1 \times 10^7$  cells の MOLT-4/LTR-luc と 10  $\mu$ g の pMSR $\alpha$  puro-CCR5 とを混和し、エレクトロポレーション (Bio-Rad Gene-Pulser,, 電圧 0.25 kV、キャパシタンス 960  $\mu$ F)で DNA を導入した。その後、選択培地(10%FCS, 0.5  $\mu$ g/mL ピューロマイシンを含む RPMI 1640 培地)にて培養し、MOLT-4/LTR-luc-CCR5 株の取得した。

#### (4) エントリー阻害作用の測定

10% 牛胎児血清と 10 mM HEPES (pH7.0)を含む DMEM 培地で培養した HEK293 細胞 (ATCC)に Effectene (QIAGEN)を使って pSG5-tat と pSG322-env と pSG5-rev を導入し、その細胞を 1 日間培養した。

- その一方で、MOLT-4 /LTR-luc-CCR5 を 50  $\mu$ L の RPMI 1640 培地 (10% 牛胎児血清と 10 mM HEPES (pH7.0)を含む) で 96 ウェル OPAQUE プレート (コースター)にて 2 日間培養した後、上記のトランスフェクションした HEK293 細胞と希釈した化合物を添加した。24 時間培養後、各ウェルにピッカージーン 2.0 (和光純薬)を添加して、発光量をマルチラベルカウンター (ARVO SX, Wallac)にて測定した。
- 化合物無添加の発光量を 100%、化合物無添加で且つトランスフェクションした HEK293 細胞も加えない場合の発光量を 0%とし、阻害率を算出した。結果を表 4 9 に示す。

〔表 4 9〕

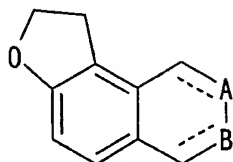
化合物番号	エントリー阻害作用 (IC <sub>50</sub> , nM)
合成例 2 6 0	2 6
合成例 4 4 4	2 2
合成例 4 4 5	1 2
合成例 4 5 9	7. 5
合成例 5 7 0	2 2
合成例 5 7 9	4 4
実施例 1 0	1 4
実施例 1 7	2 2
実施例 2 3	8. 7

## 産業上の利用可能性

- 5 本発明のエントリー阻害剤は、優れたエントリー阻害作用を有しており、HIV 感染症および AIDS などの予防・治療剤として有用である。

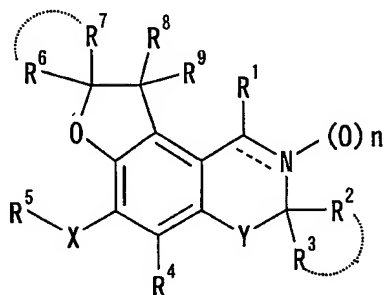
## 請求の範囲

## 1. 式



〔式中、A、B のいずれか一方は窒素原子、他方は炭素原子を示し、--- は単結合または二重結合を示す〕で表わされる部分構造を有する化合物またはその塩を含有してなるエントリー阻害剤。

## 2. 式



〔式中、R<sup>1</sup> は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)置換基を有していてもよい複素環基または(4)置換基を有していてもよいアミノ基を、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基または(3)アシル基を示し、R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、R<sup>4</sup> は(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)置換基を有していてもよい炭化水素基、(4)アシル基または(5)置換基を有していてもよいヒドロキシ基を、R<sup>5</sup> は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)アシル基、(4)置換基を有していてもよい複素環基または(5)ハロゲン原子を、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ(1)水素原子または(2)置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R<sup>6</sup> と R<sup>7</sup> は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> はそれぞれ(1)水素原子または(2)置換基を有していてもよい炭化水素基を、X は(1)結合手、(2)酸素原子、(3)酸化されていてもよ



い硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を、Yは置換基を有していてもよいメチレン基を、nは0または1を、---は単結合または二重結合を示す]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる請求項1記載の剤。

5 3. R<sup>1</sup>が以下の(i)～(iii)のいずれかを示す:

- (i) (1)ハロゲン原子、(2)C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(6)ハロゲン化されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、(7)ハロゲン化されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、(8)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、(9)C<sub>6-14</sub>アリール基、(10)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(11)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、(12)ヒドロキシ基、(13)アミノ基、(14)モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(15)モノ-C<sub>6-14</sub>アリールアミノ基、(16)ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(17)ジ-C<sub>6-14</sub>アリールアミノ基、(18)ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル-カルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル、C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルボニル、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ-カルボニル、C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル、C<sub>6-14</sub>アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキル-チオカルボニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル-チオカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-チオカルボニル、C<sub>6-14</sub>アリール-チオカルボニル、C<sub>7-16</sub>アラルキル-チオカルボニル、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ-チオカルボニル、C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-チオカルバモイル、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-チオカルバモイル、C<sub>6-14</sub>アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルスルファモイル、

- ジ- $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル、 $C_{6-14}$ アリールスルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 $C_{1-6}$ アルコキシスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールオキシスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルコキシスルホニルおよび $C_{6-14}$ アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、(19)ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド、 $C_{6-14}$ アリール-カルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノおよび $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノから選ばれるアシルアミノ基、
- (20) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシおよびニコチノイルオキシから選ばれるアシルオキシ基、(21)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する4ないし14員複素環基、(22)ホスホノ基、(23) $C_{6-14}$ アリールオキシ基、(24)ジ- $C_{1-6}$ アルコキシ-ホスホリル基、(25) $C_{6-14}$ アリールチオ基、(26)ヒドラジノ基、(27)イミノ基、(28)オキソ基、(29)ウレイド基、(30) $C_{1-6}$ アルキル-ウレイド基、(31)ジ- $C_{1-6}$ アルキル-ウレイド基、(32)オキシド基および(33)前記(1)～(32)の基から選ばれる2ないし3個が結合してできる基などからなる群（以下、置換基A群と略記する）から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ アリール基または $C_{7-16}$ アラルキル基、
- (ii)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基、
- (iii)以下の(ia)～(iiia)から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基：
- (ia)水素原子、
- (iiia)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、

- $C_{3-6}$  シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$  アリール基または  $C_{7-16}$  アラルキル基、  
 (iii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホル  
 ミル、カルボキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-  
 カルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキ  
 5 ル-カルボニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニ  
 ル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個  
 のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カル  
 バモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル、炭素原子  
 以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子  
 10 を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル-チオカルボニル、 $C_{3-6}$   
 シクロアルキル-チオカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-チオカルボニル、 $C_{6-14}$  アリール-  
 チオカルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキル-チオカルボニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-チオカル  
 ボニル、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄  
 原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または  
 15 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-チオカルバモ  
 イル、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-チオカルバモイル、 $C_{6-14}$  アリール-チオカルバモイル、炭素  
 原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ  
 原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキルスルファ  
 モイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキルスルファモイル、 $C_{6-14}$  アリールスルファモイル、 $C_{1-6}$  アル  
 20 キルスルホニル、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリー  
 ルスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 $C_{1-6}$  アルコキシスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリー  
 ルオキシスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルコキシスルホニルおよび  $C_{6-14}$  アリールオキシスル  
 ホニルから選ばれるアシル基；

$R^2$  および  $R^3$  がそれぞれ以下の (i) ~ (iii) のいずれかを示す：

- 25 (i) 水素原子、  
 (ii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよ  
 い  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、  
 $C_{3-6}$  シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$  アリール基または  $C_{7-16}$  アラルキル基、

- (iii)前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル-チオカルボニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-チオカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-チオカルボニル、 $C_{6-14}$  アリール-チオカルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキル-チオカルボニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-チオカルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-チオカルバモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-チオカルバモイル、 $C_{6-14}$  アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキルスルファモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキルスルファモイル、 $C_{6-14}$  アリールスルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 $C_{1-6}$  アルコキシスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルコキシスルホニルおよび  $C_{6-14}$  アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基；

- $R^2$  と  $R^3$  は隣接する炭素原子と共に、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、 $C_{7-16}$  アラルキル、アミノ、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、モノ- $C_{6-14}$  アリールアミノ、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{6-14}$  アリールアミノおよび 4 ないし 10 員芳香族複素環基から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個それぞれ有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルカンまたは 3 ないし 8 員複素環を形成してもよく；

$R^4$  が (i) 水素原子、(ii) シアノ基、

- (iii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$  アリール基または  $C_{7-16}$  アラルキル基、
- (iv) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル-チオカルボニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-チオカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-チオカルボニル、 $C_{6-14}$  アリール-チオカルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキル-チオカルボニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-チオカルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-チオカルバモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-チオカルバモイル、 $C_{6-14}$  アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキルスルファモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキルスルファモイル、 $C_{6-14}$  アリールスルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 $C_{1-6}$  アルコキシスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルコキシスルホニルおよび  $C_{6-14}$  アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、または
- (v) 式-OR<sup>d</sup> (R<sup>d</sup>は①水素原子、②前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$  アリール基または  $C_{7-16}$  アラル

- キル基、または③前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルボニル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル-チオカルボニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-チオカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-チオカルボニル、 $C_{6-14}$  アリール-チオカルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキル-チオカルボニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-チオカルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-チオカルバモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-チオカルバモイル、 $C_{6-14}$  アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員複素環チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキルスルファモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキルスルファモイル、 $C_{6-14}$  アリールスルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 $C_{1-6}$  アルコキシスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルコキシスルホニルおよび  $C_{6-14}$  アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を示す) で表される基を;

$R^5$  が以下の (i) ~ (v) のいずれかを示す:

- (i) 水素原子、
- (ii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個それぞれ有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$  アリール基または  $C_{7-16}$  アラルキル基、
- (iii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、ホル

- ミル、カルボキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル-チオカルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-チオカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-チオカルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-チオカルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-チオカルボニル、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-チオカルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル、 $C_{6-14}$ アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル、 $C_{6-14}$ アリールスルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 $C_{1-6}$ アルコキシスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールオキシスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルコキシスルホニルおよび $C_{6-14}$ アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基、
- 15 (iv) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環、
- 20 (v) ハロゲン原子；

$R^6$  および  $R^7$  がそれぞれ (i) 水素原子または (ii) 前記置換基 A 群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$  アリール

基または  $C_{7-16}$  アラルキル基を示し、

$R^6$  と  $R^7$  は隣接する炭素原子と共に、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、 $C_{7-16}$  アラルキル、アミノ、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、モノ- $C_{6-14}$  アリールアミノ、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{6-14}$  アリールアミノおよび4ないし10員芳香族複素環基から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルカンまたは3ないし8員複素環を形成してもよく；

$R^8$  および  $R^9$  がそれぞれ(i)水素原子または(ii)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$  アリール基または  $C_{7-16}$  アラルキル基を；

X が(i)結合手、(ii)酸素原子、(iii)酸化されていてもよい硫黄原子、(iv)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$  アリール基または  $C_{7-16}$  アラルキル基を有していてもよい窒素原子、(v)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルボニル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル-チオカルボニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-チオカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-チオカルボニル、 $C_{6-14}$  アリール-チオカルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキル-チオカルボニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-チオカルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-チオカルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルボニル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-チオカルバモ

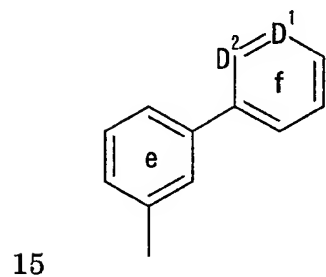


- イル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル、 $C_{6-14}$ アリール-チオカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル、 $C_{6-14}$ アリールスルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールズルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、スルフィノ、スルホ、 $C_{1-6}$ アルコキシスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールオキシスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルコキシスルホニルおよび $C_{6-14}$ アリールオキシスルホニルから選ばれるアシル基を有する窒素原子、または(vi)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員複素環基を有する窒素原子を；

Yが前記置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいメチレン基を；

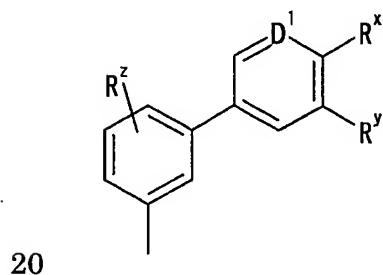
nが0または1を示す請求項2記載の剤。

4.  $R^1$ が式



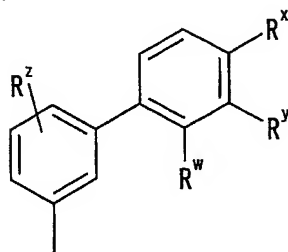
〔式中、環eおよび環fは置換基を有していてもよく、 $D^1$ および $D^2$ は、ともにメチンまたは一方がメチン、他方が窒素原子を示す〕で表される基である請求項2記載の剤。

5.  $R^1$ が式



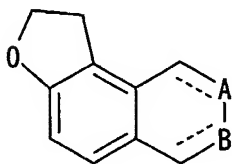
[式中、 $D^1$  はメチンまたは窒素原子を、 $R^x$  は(1)アミノ基、(2)式- $NHCO R^x$  ( $R^x$ は、(1')水素原子、(2') $C_{7-16}$ アラルキル基または(3')モノ  $C_{1-6}$ アシルアミノで置換されていてよい  $C_{1-6}$ アルキル基を示す)または(3)式- $CO R^x$  ( $R^x$ は、(1') $C_{1-6}$ アルコキシ基、(2')ヒドロキシ基または(3') $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてよいアミノ基を示す)を、 $R^y$ は(1)水素原子、(2)ハロゲン原子または(3) $C_{1-6}$ アルキルでエステル化されていてよいカルボキシ基を、 $R^z$ は(1)水素原子、(2)ヒドロキシ基、(3)アミノ基、(4) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルまたはカルボキシで置換されていてよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す] で表される基、 $R^2$ が水素原子または  $C_{1-6}$ アルキル基、 $R^3$ が水素原子または  $C_{1-6}$ アルキル基、 $R^4$ が水素原子、 $R^5$ が(1)水素原子、(2) $C_{1-6}$ アルキル基、(3) $C_{6-14}$ アリール基または(4)ハロゲン化されていてよい  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $R^6$ が水素原子または  $C_{1-6}$ アルキル基、 $R^7$ が水素原子または  $C_{1-6}$ アルキル基、 $R^8$ が水素原子、 $R^9$ が水素原子、 $X$ が(1)結合手、(2)酸素原子または(3)硫黄原子、 $Y$ がメチレン基、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、 $-CH(OH)-$ またはカルボニル基、 $n$ が0または1である請求項2記載の剤。

15 6.  $R^1$ が式

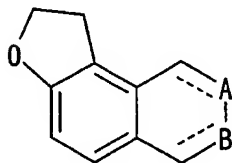


[式中  $R^y$ は水素原子または  $C_{1-6}$ アルキルでエステル化されていてよいカルボキシ基を、 $R^x$ は(1)アミノ基、(2)式- $NHCO R^x$  ( $R^x$ は、(1')水素原子、(2') $C_{7-16}$ アラルキル、(3')モノ  $C_{1-6}$ アシルアミノで置換されていてよい  $C_{1-6}$ アルキル基を示す)、(3)モノ  $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、(4)ヒドロキシ基または(5)(1')カルボキシ、(2') $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルまたは(3')モノ  $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルで置換されていてよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基を、 $R^y$ は(1)水素原子、(2)ハロゲン原子または(3) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基を、 $R^z$ は(1)水素原子、(2)ヒドロキシ基、(3)アミノ基、(4) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルまたはカルボキシで置換されていてよい  $C_{1-6}$

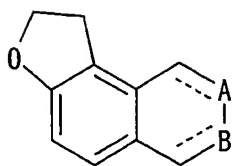
- アルコキシ基、(5)シアノ基、(6)  $C_{1-6}$  アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシ基または(7)カルバモイル基を示す] で表される基、 $R^2$  が水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^3$  が水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^4$  が(1)水素原子または(2) (1') シアノ、(2') カルボキシ、または(3')  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^5$  が(1)水素原子、(2)  $C_{1-6}$  アルキル基または(3)  $C_{6-14}$  アリール基、 $R^6$  が(1)水素原子または(2)  $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^7$  が(1)水素原子または(2)  $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^8$  が水素原子、 $R^9$  が水素原子、X が結合手、酸素原子または硫黄原子、Y がメチレン基、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、 $-CH(OH)-$ またはカルボニル基、n が0または1である請求項2記載の剤。
- 5 てもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^5$  が(1)水素原子、(2)  $C_{1-6}$  アルキル基または(3)  $C_{6-14}$  アリール基、 $R^6$  が(1)水素原子または(2)  $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^7$  が(1)水素原子または(2)  $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^8$  が水素原子、 $R^9$  が水素原子、X が結合手、酸素原子または硫黄原子、Y がメチレン基、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、 $-CH(OH)-$ またはカルボニル基、n が0または1である請求項2記載の剤。
- 10 7. HIV 感染症の予防・治療剤である請求項1記載の剤。  
8. AIDS の予防・治療剤である請求項1記載の剤。  
9. 哺乳動物に対して式



- [式中、A、B のいずれか一方は窒素原子、他方は炭素原子を示し、--- は単結合または二重結合を示す] で表わされる部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする HIV 感染症の予防・治療方法。
- 15
10. 哺乳動物に対して式

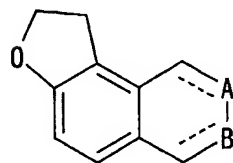


- [式中、A、B のいずれか一方は窒素原子、他方は炭素原子を示し、--- は単結合または二重結合を示す] で表わされる部分構造を有する化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする AIDS の予防・治療方法。
- 20
11. HIV 感染症の予防・治療剤を製造するための式



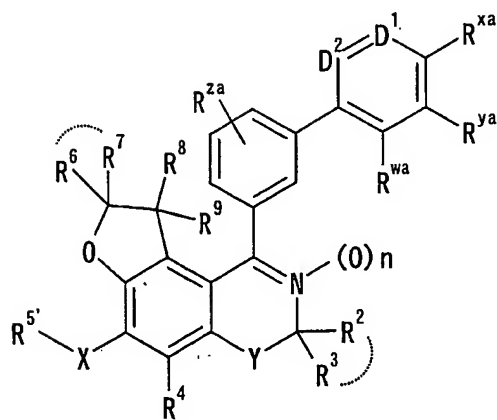
〔式中、A、B のいずれか一方は窒素原子、他方は炭素原子を示し、 $---$  は単結合または二重結合を示す〕で表わされる部分構造を有する化合物またはその塩の使用。

### 5 1 2. AIDS の予防・治療剤を製造するための式



〔式中、A、B のいずれか一方は窒素原子、他方は炭素原子を示し、 $---$  は単結合または二重結合を示す〕で表わされる部分構造を有する化合物またはその塩の使用。

### 10 1 3. 式

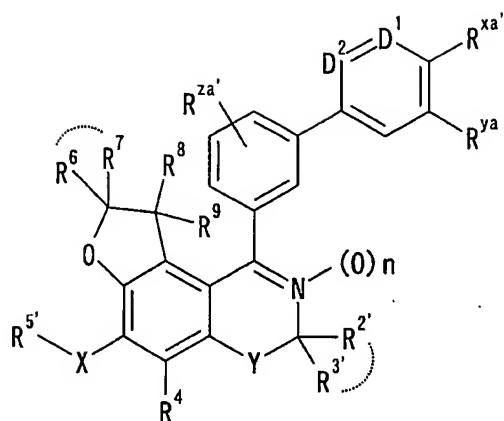


〔式中、 $D^1$  および  $D^2$  は、ともにメチンまたは一方がメチン、他方が窒素原子を、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、 $R^2$  と  $R^3$  は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし

### 15 8員環を形成してもよく、 $R^4$ は水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよいヒドロキシ基を、 $R^{5'}$ は置換

- 基を有していてもよい $C_{1-3}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $R^6$ と $R^7$ は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員環を形成してもよく、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $X$ は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を、 $Y$ は置換基を有していてもよいメチレン基を、 $R^{1a}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシ基を、 $R^{2a}$ は(1)アミノ基、(2)式-NHCOR<sup>2a'</sup> (R<sup>2a'</sup>は鎖状 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-16}$ アラルキル基を示す)、(3)ヒドロキシ基、(4)(1')カルボキシ、(2') $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルまたは(3')モノ $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシまたは(5)モノ $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基を、 $R^{3a}$ は水素原子またはハロゲン原子を、 $R^{2a}$ は(1)水素原子、(2)ヒドロキシ基、(3)アミノ基、(4) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルまたはカルボキシで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(5)シアノ基、(6)カルボキシ基、(7) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基または(8)カルバモイル基を、 $n$ は0または1を示す(但し、3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミン、N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミド、N-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]プロパンアミド、N-メチル-3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド、3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-アミンおよびN-[3'-(3,4,8,9-テトラヒドロ-6-メトキシ-4,4,8,8-テトラメチルフロ[2,3-h]イソキノリン-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]アセトアミドを除く)で表される化合物またはその塩。

#### 14. 式

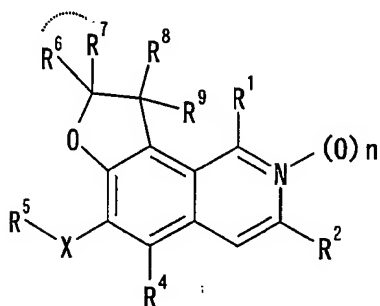


- 〔式中、 $D^1$  および  $D^2$  は、ともにメチンまたは一方がメチン、他方が窒素原子を、 $R^{2'}$  および  $R^{3'}$  はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示し、 $R^{2'}$  と  $R^{3'}$  は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい 3 ないし 8 員環を形成してもよく、 $R^4$  は水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよいヒドロキシ基を、 $R^{5'}$  は置換基を有していてもよい  $C_{1-3}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、置換基を有していてもよい複素環基またはハロゲン原子を、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $R^6$  と  $R^7$  は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい 3 ないし 8 員環を形成してもよく、 $R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $X$  は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を、 $Y$  は置換基を有していてもよいメチレン基を、 $R^{xa'}$  はアミノ基または式  $-NHCOR^{xa''}$  ( $R^{xa''}$  は鎖状  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{7-16}$  アラルキル基を示す) を、 $R^{ya}$  は水素原子またはハロゲン原子を、 $R^{za'}$  は水素原子、ヒドロキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルまたはカルボキシで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基を、 $n$  は 0 または 1 を示す (但し、 $3'-(3,4,8,9\text{-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ}[2,3\text{-h}]\text{イソキノリン-1-イル})[1,1'\text{-ビフェニル}]\text{-4-アミン}$ 、 $N-[3'-(3,4,8,9\text{-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ}[2,3\text{-h}]\text{イソキノリン-1-イル})[1,1'\text{-ビフェニル}]\text{-4-イル}$  アセトアミドおよび  $N-[3'-(3,4,8,9\text{-テトラヒドロ-6-メトキシ-3,3,8,8-テトラメチルフロ}[2,3\text{-h}]\text{イ$

ソキノリン-1-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-イル]プロパンアミドを除く) ] で表される化合物またはその塩。

- 15 15.  $D^1$  および  $D^2$  がともにメチン、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^4$  が (1) 水素原子、(2) シアノ、(3) カルボキシまたは (4)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^{5'}$  が (1)  $C_{1-3}$  アルキル基または (2)  $C_{6-14}$  アリール、 $R^6$  および  $R^7$  がそれぞれ水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^8$  および  $R^9$  がそれぞれ水素原子、 $X$  が結合手、酸素原子または硫黄原子、 $Y$  がメチレン基、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、 $-CH(OH)-$  またはカルボニル基である請求項 13 記載の化合物。

# 10 16. 式



- [式中、 $R^1$  は (1) 水素原子、(2) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(3) 置換基を有していてもよい複素環基または (4) 置換基を有していてもよいアミノ基を、 $R^2$  は (1) 水素原子、(2) 置換基を有していてもよい炭化水素基または (3) アシル基を、  
 15  $R^4$  は (1) 水素原子、(2) シアノ基、(3) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(4) アシル基または (5) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基を、 $R^5$  は (1) 水素原子、(2) 置換基を有していてもよい炭化水素基、(3) アシル基、(4) 置換基を有していてもよい複素環基または (5) ハロゲン原子を、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $R^6$  と  $R^7$  は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい 3 ないし 8 員環を形成してもよく、 $R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $X$  は (1) 結合手、(2) 酸素原子、(3) 酸化されていてもよい硫黄原子または (4) 置換基を有していてもよい窒素原子を、 $n$  は 0 または 1 を示す] で表される化合物またはその塩。
- 20

17.  $R^1$  が (1) ハロゲン、(2) アミノ、(3)  $C_{1-6}$  アシルアミノ、(4) (1') アミノまたは (2')  $C_{1-6}$  アシルアミノで置換されていてもよいフェニルおよび (5) ジ  $C_{1-6}$  アルキルホスホノ- $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよいベンズアミドから選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基、 $R^2$  が、(1) 水素原子、(2) (1') ヒドロキシ基、
- 5 (2') ハロゲン原子、(3') アミノ、(4')  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ、(5') ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノおよび (6') フタリイミドから選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、(3) カルボキシ、(4)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、(5) カルバモイル、(6) ジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイルまたは (7) ピリジルカルバモイル、 $R^4$  が水素原子、 $R^5$  が  $C_{1-6}$  アルキル、 $R^6$  および  $R^7$  が  $C_{1-6}$  アルキル、 $R^8$  および  $R^9$  が水素原子、 $X$
- 10 が酸素原子、 $n$  が 0 である請求項 16 記載の化合物。
18. 請求項 16 記載の化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる医薬。



## SEQUENCE LISTING

- <110> Takeda Chemical Industries, Ltd.  
<120> Entry inhibitor  
<130> 2965W00P
- 5 <150> JP2001-290675  
<151> 2001-09-25  
<160> 6  
<210> 1  
<211> 29
- 10 <212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<400> 1  
ccgaattcat ggagccagta gacccatgc 29  
<210> 2
- 15 <211> 29  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<400> 2  
caggatccct attctttagt tcctgactc 29
- 20 <210> 3  
<211> 29  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<400> 3
- 25 ccgaattcat ggcaggaaga agcggagac 29  
<210> 4  
<211> 35  
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 4

caggatcctt atagcaaagc cctttccaag ccctg 35

<210> 5

5 <211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 5

ccgaattcat gagagtgaag gggatcagga agagt 35

10 <210> 6

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 6

15 caggatcctt atagcaaagc cctttccaag ccctg 35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09760

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D491/048, 519/00, A61K31/4741, 31/497, 31/501, 31/506,  
31/55, A61P31/18, 43/00, 3/04, 3/10, 9/04, 9/10, 11/00,  
11/06, 13/12, 15/00, 17/02, 19/02, 19/10,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D491/048, 519/00, A61K31/4741, 31/497, 31/501, 31/506,  
31/55, 31/554, C07F9/6561

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLIS (STN), CAPLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X P, A	WO 01/70746 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 September, 2001 (27.09.01), & JP 2001-335579 A	13-18 1-8, 11, 12
A	WO 00/42045 A2 (WARNER-LAMBERT CO.), 20 July, 2000 (20.07.00), & AU 200019409 A & NO 200103456 A & EP 1144415 A2 & BR 9916905 A & KR 2001086166 A & CZ 200102502 A & SK 200100997 A & CN 1344270 A & JP 2002-534526 A	1-8, 11-18
P, A	WO 02/04455 A2 (DUPONT PHARMACEUTICALS CO.), 17 January, 2002 (17.01.02), & US 2002/091134 A1	1-8, 11-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 December, 2002 (04.12.02)

Date of mailing of the international search report

17 December, 2002 (17.12.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09760

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9, 10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 9 and 10 pertain to a method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/09760

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to make an international search.

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 25/00, 25/24, 25/28, 27/02, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08,  
C07F9/6561

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D491/048, 519/00, A61K31/4741, 31/497, 31/501, 31/506, 31/55, 31/554, A61P31/18, 43/00, 3/04, 3/10, 9/04, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12, 15/00, 17/02, 17/06, 19/02, 19/10, 25/00, 25/24, 25/28, 27/02, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08, C07F9/6561

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D491/048, 519/00, A61K31/4741, 31/497, 31/501, 31/506, 31/55, 31/554, C07F9/6561

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PA	WO 01/70746 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001.09.27, &JP 2001-335579 A	13-18 1-8, 11, 12
A	WO 00/42045 A2 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 2000.07.20, &AU 200019409 A &NO 200103456 A &EP 1144415 A2 &BR 9916905 A &KR 2001086166 A &CZ 200102502 A &SK 200100997 A &CN 1344270 A &JP 2002-534526 A	1-8, 11-18
PA	WO 02/04455 A2 (DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 2002.01.17, &US 2002/091134 A1	1-8, 11-18

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.12.02

国際調査報告の発送日

17.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

3124

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9, 10 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲9及び10は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT  
17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調  
査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい  
ない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に  
従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。